АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ИНСТИТУТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ

А. М. ЖАБОТИНСКИЙ

КОНЦЕНТРАЦИОННЫЕ АВТОКОЛЕБАНИЯ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
МОСКВА
1974

УДК 541.128.7:577.02

Концентрационные автоколебания. Жаботинский А. М. 1974 г. М., «Наука», стр. 1—179.

Книга посвящена исследованию механизмов колебаний концентраций в химических, биохимических и мембранных системах и в популяциях организмов.

Рассматриваются вопросы осуществимости колебаний в химических системах и подходы к математическому моделированию сложных систем реакций. Проанализирован ряд конкретных моделей.

Описано несколько наиболее изученных концентрационных колебательных систем, а также новый тип колебательных явлений в распределенных системах — автоволновые процессы, играющие важную роль в распространении возбуждения в нервных сетях и в морфогенезе.

Специальная глава посвящена методам математического моделирования сложной кинетики, что делает книгу доступной неспециалистам.

Книга представляет интерес для биологов, физиков и химиков и может быть использована как учебное пособие для студентов старших курсов.

Рис. 81, табл. 4, библ. 8 стр.

Ответственный редактор
академик Г. М. ФРАНК

Ж $\frac{21005-0455}{042(01)}$ 902—1974

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эта книга является попыткой подвести итог некоторому этапу в исследованиях колебаний в концентрационных (в основном химических) системах. Колебания в ряде гетерогенных систем были обнаружены в конце прошлого века, когда их изучение носило чисто описательный характер. Решительный сдвиг был произведен в 1910 г. теоретической работой А. Лотка, показавшей возможность появления концентрационных колебаний в весьма простой системе, подчиняющейся закону действующих масс. Кроме того, в этой же работе впервые была показана связь между колебаниями и автокатализом.

В последующий, примерно пятидесятилетний, период колебания были открыты и экспериментально исследованы в большом числе гетерогенных систем и в нескольких возможно гомогенных реакциях. Теоретические работы сводились к построению феноменологических моделей без попыток их развертывания в схемы детальных химических взаимодействий. Одновременно стало преобладать убеждение, что в чисто химических (гомогенных, закрытых) системах колебания концентраций невозможны.

Интерес к химическим колебаниям всегда в сильной степени определялся надеждой понять механизм ряда биологических периодических процессов. Загадка «биологических часов» способствовала резкому увеличению исследований в области химических и биохимических колебаний в начале шестидесятых годов. За десятилетний период был достигнут большой прогресс. Две существенно гомогенные колебательные системы были подробно исследованы экспериментально. Было построено большое количество детальных математических моделей и выяснены все вопросы, касающиеся необходимых и достаточных условий возникновения колебаний в химических системах.

Таким образом, теперь проблему концентрационных колебаний можно считать решенной с принципиальной точки зрения. Однако в то же время мы не имеем ни одной совершенно удовлетворительной конкретной математической модели для тех реакций, которые экспериментально изучены достаточно хорошо. Это объясняется тем, что химические колебательные системы всегда оказываются относительно сложными «черными ящиками». В настоящее время основная задача — это не попытка понять, каким образом вообще могут осуществляться химические колебания, а проблема выбора между несколькими альтернативными моделями одной системы.

Эта книга не является обзором всех исследований концентра-

ционных колебаний. Подобный обзор в сжатой форме содержится во введении. Основное внимание отдано работам, посвященным изучению собственно механизма колебательных реакций.

Первые три главы книги целиком посвящены математическому моделированию кинетики сложных концентрационных систем. Они содержат результаты, которые могут быть использованы как рабочий инструмент для исследования конкретных систем.

В четвертой главе приведены в основном собственные результаты автора по исследованию автоколебательной химической реакции, идущей в гомогенном растворе.

Пятая глава посвящена колебаниям в гликолитической системе.

В шестой главе описаны колебания в мембранных системах, не являющиеся чисто концентрационными, поскольку одной из существенных переменных является электрическое поле. Таким образом, при описании колебаний в химических, биохимических и электрохимических системах в каждом случае выбран только один, но наиболее изученный объект. Читатель увидит, что даже и в этих случаях исследования далеко не доведены до конца.

Стоит отметить, что в этой книге, как обычно, под термином колебательные процессы понимаются также близкие к ним процессы, не являющиеся собственно колебаниями: генерирование одиночных импульсов, переключения в триггерных схемах и т. д. Следовательно, речь идет вообще о динамике нелинейных систем.

Основная часть книги посвящена так называемым системам идеального перемешивания, однородным по пространству, где процессы происходят только во времени. В этом случае исследование концентрационных колебаний является областью применения хорошо разработанных методов теории колебаний, многократно использованных ранее в физике и механике.

В последней главе рассматриваются распределенные, сильно нелинейные системы. Для них теория разработана слабо, а некоторые экспериментально обнаруженные явления ранее не наблюдались. Таким образом, с точки зрения собственно теории колебаний эти вопросы наименее изучены и представляют наибольший интерес.

Своим интересом к колебательным явлениям я целиком обязан моему отцу — представителю третьего поколения советской школы теории колебаний, основанной Л. И. Мандельштамом. Следовательно, я могу считать себя принадлежащим к четвертому поколению этой школы. Написание этой книги стало возможным лишь благодаря многолетнему сотрудничеству и многочисленным дискуссиям с А. Н. Заикиным, М. Д. Корзухиным, В. И. Кринским, А. М. Молчановым, Е. Е. Сельковым, С. Э. Шнолем, Э. Э. Шнолем и многими другими. Всем им я приношу глубокую благодарность. Я весьма признателен Ю. Г. Каминскому и Т. Я. Морозовой за помощь при оформлении рукописи.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ КОНЦЕНТРАЦИОННЫХ КОЛЕБАНИЙ

Исследование концентрационных колебаний — это одна из задач кинетики сложных систем реакций. Важнейшей областью ее применения является биология.

Живая клетка — это очень сложная физико-химическая машина, в которой основные операции сводятся к изменениям концентраций химических соединений. Поэтому для понимания работы клетки очень важно знать, при каких условиях химическая реакция может вести себя как машина. Кажется естественным назвать машиной систему, способную многократно производить некоторый циклический процесс. Это чисто динамическое определение машины, при котором физический материал, из которого она изготовлена, несуществен. При таком определении простейшими машинами являются автогенераторы, реле и триггеры. Эти же устройства представляют собой части более сложных машин.

Методы кинетики сложных систем являются также необходимым орудием при решении эволюционной задачи — вопроса о том, как в исходной простой среде может возникнуть машина.

Исследование более высоких уровней биологической организации — сообществ клеток или свободно живущих организмов — также можно проводить в рамках концентрационной кинетики. В этом случае переменными будут плотности (концентрации) клеток или особей различного вида.

Эта книга содержит результаты изучения простейших типов концентрационных колебаний, возникающих в химических и биологических системах.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ В ИССЛЕДОВАНИИ КОНЦЕНТРАЦИОННЫХ КОЛЕБАНИЙ

Периодические процессы в биологических системах известны человечеству с незапамятных времен. Колебания в ходе химических реакций были впервые обнаружены в прошлом веке при изучении окисления паров фосфора, углеводородов, CO (Сальников, 1949), а также при исследовании реакций на границе металл — раствор (Hedges, Myers, 1926; Шемякин, Михалев, 1938). Последняя группа колебательных реакций сразу была использована для

моделирования ряда биологических феноменов. При этом возникли такие характерные названия, как «железный нерв», «ртутное сердце».

Первое из них относится к реакции растворения железа (железной проволоки) в азотной кислоте. Оствальд указал на чрезвычайное внешнее сходство динамики этой реакции с динамикой нервного возбуждения (Frank, 1967). Один из вариантов «ртутного сердца»— реакция разложения H_2O_2 на поверхности металлической ртути. При этом происходит периодическое образование и растворение пленки окисла на поверхности ртути. В результате колебаний поверхностного натяжения наблюдаются ритмические пульсации капли, внешне напоминающие биение сердца (Bredig, Weinmayr, 1903).

Описание этих реакций было чисто феноменологическим с использованием понятий активации, торможения, порога возбуждения и т. д. Первоначально было неясно, могут ли колебания и пороговые явления быть описаны моделью, основанной на законе действующих масс. Ответ на этот вопрос дал в 1910 г. А. Лотка, который предложил математическую модель колебательной химической реакции (Lotka, 1910). Эта модель, основанная на законе действующих масс, представляла собой очень простую схему реакций, включающую одну автокаталитическую стадию. Модель описывала затухающие колебания концентраций. Позже было показано, что небольшие изменения этой модели приводят к появлению автоколебаний. Модель Лотка является основой большей части используемых в настоящее время математических моделей колебательных реакций. В 1920 г. Лотка описал модифицированную модель с двумя автокаталитическими стадиями и использовал ее для объяснения не только химических, но и популяционных колебаний (задача «жертва—хищник»). Эта модель, позже независимо построенная и исследованная В. Вольтерра, стала широко известной и оставалась основной на протяжении более 30 лет (Lotka, 1920; Volterra, 1931).

Модель Лотка стимулировала экспериментаторов на поиск чисто химических (гомогенных) колебательных реакций. Было обнаружено несколько возможных реакций такого типа. Среди них наиболее известна колебательная реакция разложения перекиси водорода йодатом (Bray, 1921). Однако вскоре были высказаны предположения, что колебания в ходе этой реакции связаны с наличием гетерогенных стадий (Rice, Reif, 1927).

К этому времени возникло и укрепилось мнение, что в гомогенной, закрытой системе колебания концентраций невозможны. Оно было основано на существовании термодинамических ограничений, запрещающих колебания вблизи термодинамического равновесия, и неявном отождествлении этого равновесия со стационарным состоянием системы. Такие соображения заставляли исследователей

искать гетерогенные стадии в колебательных реакциях, на первый взгляд гомогенных. Большая сложность гетерогенных систем вызывала нежелание провести их формальный анализ на уровне схемы элементарных реакций. Подобный анализ сразу показал бы, что с точки зрения термодинамических ограничений гетерогенные системы ничем не отличаются от гомогенных.

Параллельно в экологии шла проверка пригодности модели Лотка — Вольтерра для объяснения колебаний численности популяций. Качественное подтверждение было получено в экспериментах Гаузе на популяциях простейших (Гаузе, 1936).

К середине 30-х годов число открытых гетерогенных колебательных реакций было уже весьма велико. Исследования в этой области суммированы в двух книгах (Hedges, Myers, 1926; Шемякин, Михалев, 1938). Наиболее интересными были исследования «железного нерва», выполненные Лилли (Lillie, 1928, 1936). Они позволили понять роль электрического тока и миелиновой изоляции в процессе передачи нервного импульса в то время, когда о физико-химической природе нервного возбуждения почти ничего не было известно. Изучение «железного нерва» дало возможность Лилли предсказать сальтаторное (прыгающее) проведение нервного импульса через анестезированные участки живого нерва.

К этому времени были известны лишь единичные работы по колебательным реакциям в объеме. Периодические вспышки холодного пламени при газофазном окислении пропана подробно исследованы Ньюиттом и Торнсом (Newitt, Thornes, 1937). В статье Франк-Каменецкого (1939) сделана первая попытка отождествить реальные химические соединения с переменными математической модели. При этом для описания колебаний в газофазных реакциях окисления углеводородов использована модель Лотка — Вольтерра.

Изучение распространения химических реакций шло независимо от работ по колебаниям. Распространение автокаталитической реакции в растворе описано Лютером и Сребницким (Luther, 1906; Сребницкий, 1911), отметившими полную аналогию этого процесса с распространением пламени. Модели диффузионного распространения изотермической реакции были рассмотрены в ряде работ (Колмогоров и др., 1937; Зельдович, Франк-Каменецкий, 1938). Связь колебаний и распространения химических волн с автокаталитическими реакциями была одним из предметов обсуждения в важной обзорной статье Франк-Каменецкого (1941). Позже Франк-Каменецкий и его сотрудники наблюдали стационарные автоколебания в ходе газофазной реакции окисления углеводородов в проточном реакторе (Герварт, Франк-Каменецкий, 1942). В это же время была построена феноменологическая модель, описывавшая концентрационные автоколебания в подобной системе (Франк-Каменецкий, Сальников, 1943). Важным достижением этой

школы была разработка термокинетической модели химических автоколебаний (Сальников, 1948, 1949).

Тщательное исследование автоколебаний в электрохимических системах проведено Бонгоффером (Bonhoeffer et al., 1948), который использовал для качественного описания модифицированную модель автогенератора Ван дер Поля. Бонгоффер выразил сомнение в практической осуществимости колебаний в гомогенных системах, указав, однако, что в принципе такие колебания возможны.

Связь термодинамических ограничений, в частности соотношений Онзагера, с возможностью колебаний в гомогенных системах была предметом целой серии работ (Jost, 1947; Hearon, 1953; Пригожин, 1960). Основные результаты этих исследований следующие: вблизи термодинамического равновесия колебания невозможны; в существенно неравновесной системе возможны колебания концентраций как во времени, так и в пространстве.

Вейнберг (Weinberg, 1939), Йост (Jost, 1944) и Рашевский (Rashevsky, 1948) обсуждали возможность стационарного во времени и периодического в пространстве распределения концентраций в химической системе, где существенную роль играет диффузия. Наиболее подробно этот вопрос был рассмотрен Тьюрингом (Turing, 1952) в связи с проблемами морфогенеза. В большинстве работ, посвященных колебательным процессам, происходящим в клетках и многоклеточных организмах, роль химических реакций в механизме колебаний не обсуждалась.

Возможность возникновения концентрационных колебаний была показана в выдающихся исследованиях механизма генерации нервного импульса (Hodgkin, Huxley, 1952; Ходжкин, 1965) и внутриклеточной регуляции синтеза ферментов (Моно, Жакоб, 1964). Однако в этих случаях собственно колебаниям придавалось второстепенное значение. Обнаружение затухающих колебаний в ходе темновых реакций фотосинтеза (Van der Veen, 1948), гликолиза (Duysens, Amesz, 1957) и колебаний ферментативной активности актомиозина (Шноль, 1958, 1965) не привлекло внимания.

Положение изменилось, когда начались интенсивные исследования природы биологических часов. Их обнаружение в одноклеточных организмах не оставляло сомнений в существенно биохимической природе этого явления (Биологические часы, 1964). Проблема биочасов стимулировала появление важных модельных работ Н. М. Чернавской и Д. С. Чернавского (1958, 1960), Спанглера и Снелла (Spangler, Snell, 1961). В это же время была опубликована оставшаяся незамеченной работа Белоусова (1959), обнаружившего колебания в ходе реакции окисления лимонной кислоты броматом в водном растворе. Резкое увеличение числа исследований в области концентрационных колебаний началось с 1964 г., когда появилась большая серия работ, посвященных гликолитическим колебаниям (Ghosh, Chance, 1964; Chance et al.,

1964а; Hess et al., 1964; Higgins, 1964) и механизму реакции Белоусова (Жаботинский, 1964а, б).

С этого момента начинается быстрый рост числа экспериментальных и теоретических работ, происходит постепенное объединение ранее разрозненных областей исследования. Колебательные процессы в биологии и химии становятся предметом специальных симпозиумов в Пущино (1966, 1970), Праге (1968), Ханко (1969), Москве (1972).

КОЛЕБАНИЯ В ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Колебания скорости выделения O_2 и концентрации I_2 в растворе были обнаружены в ходе реакции разложения H_2O_2, катализируемой HIO_3 (Bray, 1921). Долгое время вопрос о наличии гетерогенных стадий, ответственных за наблюдаемые колебания, был предметом полемики (Rice, Reif, 1927; Bray, Liebhafsky, 1931; Сальников, 1949; Degn, 1967). Эта реакция была исследована рядом авторов, однако механизм ее до сих пор неясен (Peard, Cullis, 1951; Matsuzahi et al., 1970).

По-видимому, существенными переменными в этой реакции являются концентраций I_2 и I^- (Woodson, Liebhafsky, 1969). Их одновременная запись дает фазовый портрет, характерный для релаксационной системы второго порядка с S-образной характеристикой (Вавилин и др., 1970). Это позволяет предполагать относительную простоту механизма колебаний. Однако эта система неудобна для экспериментального исследования, так как трудно создать близкие к стационарным условия в закрытой по исходным веществам системе.

Режим колебаний в реакции разложения H_2O_2 иодатом зависит от освещения раствора, хотя колебания идут и в темноте (Вавилин, Жаботинский, 1967). Данные о влиянии перемешивания раствора на характер колебаний противоречивы (Вавилин, Жаботинский, 1967; Degn, 1967). Основной из нерешенных вопросов — является ли концентрация O_2 существенной переменной. Если это так, то колебания могут происходить только в открытой системе при непрерывном удалении O_2.

Наиболее подробно изучены колебательные реакции окисления производных β-дикетона броматом. Они будут рассмотрены в главе 4.

Затухающие колебания концентрации дитионита при его изотермическом распаде были описаны Бишофом (Bischoff, Mason, 1968). В данном случае наблюдались колебания концентрации исходного продукта. Четкие, хотя и быстро затухающие колебания обнаружены в ходе реакции автоокисления производных толуола, катализируемой ионами кобальта (Ogata, Morimoto, 1969).

Среди газофазных колебательных реакций лучше других изучены реакции окисления углеводородов (Newitt, Thornes, 1937;

Day, Pease, 1940; Badwell, Hinshelwood, 1951; Knox, Norrish, 1954a, b). Основой механизма колебаний многие авторы считают (Walsh, 1946, 1947; Lewis, von Elbe, 1961; Франк-Каменецкий, 1967; Perche et al., 1970) модель двухстадийного воспламенения, предложенную Франк-Каменецким (1939). Согласно этой модели реакция идет через последовательное образование перекисей и альдегидов, играющих роль автокатализаторов. Эта схема приводит к системе уравнений Лотка, которая консервативна и не может описывать автоколебаний. Модель может быть усовершенствована при учете квадратичных реакций разветвления и обрыва цепей, возможных как в объеме, так и на стенках реактора. Первый шаг в этом направлении был сделан в работе Франк-Каменецкого и Сальникова (1943). Математическая модель таких реакций, описывающая колебания и соответствующая какой-либо конкретной детальной схеме реакций, до сих пор отсутствует.

Следует отметить, однако, что гомогенная модель вообще не может описать наблюдающуюся в эксперименте сильную зависимость периода колебаний от отношения объема реактора к поверхности. Она также не описывает существенного влияния температуры на ход реакции. Учет последнего приводит к термокинетической модели.

ТЕРМОКИНЕТИЧЕСКИЕ АВТОКОЛЕБАНИЯ

Из уравнения Аррениуса

$$k = A\exp(-E/RT) \qquad \text{(B.1)}$$

следует, что в любой экзотермической реакции при отсутствии специального термостатирования имеет место тепловой автокатализ. Это послужило основой для создания термокинетической модели химических автоколебаний (Сальников, 1948, 1949).

Простейшая термокинетическая модель для закрытой системы имеет вид

$$B \xrightarrow{K_1} X \xrightarrow{K_2} D + Q. \qquad \text{(B.2)}$$

Здесь B и D — исходное и конечное вещества; Q — тепло, выделяющееся в ходе реакции $X \to D$; X — промежуточный продукт; предполагается, что концентрация B постоянна. Схема (B.2) соответствует следующей системе уравнений относительно концентрации x и температуры рабочей смеси T:

$$\dot{x} = k_1 B - k_2 x, \qquad \dot{T} = \frac{1}{C\rho}\left[Qk_2 x + \gamma\frac{S}{V}(T_0 - T)\right]. \qquad \text{(B.3)}$$

Здесь S и V — поверхность и объем реактора; T_0 — температура стенки реактора; γ — коэффициент теплоотдачи; ρ и C — плот-

ность и теплоемкость газовой смеси. Изменения давления в ходе реакции считаются несущественными. При определенных условиях в модели (В.3) появляются предельные циклы, т. е. автоколебания. Существует много вариантов термокинетических моделей, которые подробно рассмотрены в книге Вольтера и Сальникова (1972).

Термокинетическая модель псевдомономолекулярной реакции использована Башем (Bush, 1969) для описания колебаний, возникающих в ходе реакции хлорирования хлористого метила в проточном реакторе идеального перемешивания. Последовательность реакций в этом случае имеет вид

$$\begin{aligned} &CH_3Cl + Cl_2 \to CH_2Cl_2 + HCl, \\ &CH_2Cl_2 + Cl_2 \to CHCl_3 + HCl, \\ &CHCl_3 + Cl_2 \to CCl_4 + HCl. \end{aligned} \qquad (B.4)$$

Смесь, состоявшая из 60% CH_3Cl и 40% Cl_2, при 200° С вводилась в реактор, погруженный в солевую баню с регулируемой температурой. Частично прореагировавшую смесь выводили из реактора. Колебания возникали в диапазоне температур бани ($T_б$) 385—405° С, что соответствовало средней температуре газа в реакторе ($T_г$) 417—460° С. Максимальная амплитуда колебаний наблюдалась при $T_б = 392°$ и $T_г = 445°$ С. При этом частота колебаний равна $\sim$ 1 гц, амплитуда колебаний температуры $\sim$ 150° С.

В использованной модели основными переменными были выбраны концентрация Cl_2 и температура газовой смеси в реакторе. Расходом хлористого метила и изменениями плотности и давления в реакторе пренебрегали. Система дифференциальных уравнений, соответствующая выбранной модели, имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} &\dot{y} = -\alpha y + \beta (y_i - y), \\ &\dot{T} = \frac{1}{c\rho}\left[Q\alpha y + \frac{\gamma S}{V}(T_0 - T) + \beta (h_i - h)\right]. \end{aligned} \qquad (B.5)$$

Здесь y — концентрация хлора; α — константа скорости псевдомономолекулярной реакции; β — удельная скорость протока; h — энтальпия газовой смеси; индекс i относится к параметрам газовой смеси на входе в реактор. Остальные обозначения, как и в системе (В.3). При совпадении теоретических и экспериментальных значений частоты колебаний расчет по этой модели дал примерно вдвое бóльшую амплитуду, чем наблюдавшаяся в эксперименте.

Для описания механизма холоднопламенного окисления углеводородов Янг и Грей (Yang, Gray, 1969) использовали термокинетическую модель с одной автокаталитической стадией. Они предположили, что активным промежуточным продуктом является альдегид, а истинным автокатализатором — свободный радикал, возникающий при отрыве атома водорода от альдегида.

Схема реакции имеет следующий вид:

$$A \xrightarrow{k_1} X \quad \text{(инициирование)}, \qquad X \underset{Q_2}{\xrightarrow{k_2}} 2X \quad \text{(разветвление)},$$
$$X \xrightarrow{k_3} B_1, \quad X \underset{Q_4}{\xrightarrow{k_4}} B_2 \quad \text{(обрыв и образование стабильных продуктов)}. \tag{B.6}$$

Ей соответствует система уравнений

$$\dot{x} = k_1 - (k_3 + k_4 - k_2)\,x,$$
$$\dot{T} = \frac{1}{C\rho}\left[(k_2Q_2 + k_4Q_4)\,x + \frac{\gamma S}{V}(T_0 - T)\right]. \tag{B.7}$$

Предэкспоненциальные множители и энергии активации для k_i были выбраны из условий наилучшего совпадения рассчитанных и экспериментальных данных. При этом модель (В.7) достаточно точно описывает разбиение плоскости параметров давление — температура на области различных режимов: экспоненциальная устойчивость, затухающие колебания, автоколебания, экспоненциальная (взрывная) неустойчивость. Вычисленные значения периода колебаний и других характеристик реакции также близки к экспериментальным.

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Автоколебания в электрохимических системах наблюдаются очень часто. Так как эти системы обычно являются RC-ячейками, или RC-линиями, то имеется одно дифференциальное уравнение первого порядка по времени, связывающее полный ток и напряжение. Поэтому для возникновения колебаний необходима по крайней мере еще одна переменная. Во многих электрохимических системах в ходе колебаний периодически возникает и распадается пленка окисла на границе раздела металл — раствор. В таких системах второй переменной может быть доля поверхности, покрытая пленкой, или, наоборот, доля свободной (активной) поверхности.

Причиной относительной частоты возникновения автоколебаний в электрохимических системах служат два обстоятельства. Во-первых, наличие сильной нелинейности — экспоненциальной зависимости скорости электрохимической реакции от потенциала двойного слоя. Причем в этом отношении электрохимические системы богаче термокинетических, так как существуют и анодные, и катодные реакции, т. е. показатель экспоненты в константах скорости может быть любого знака. Во-вторых, процесс пассивации (если он имеется) или обратный процесс активации носят ха-

рактер фазового перехода и являются автокаталитической реакцией.

За ходом электрохимических реакций удобно следить, измеряя ток и напряжение. Зависимости плотности тока от разности потенциалов обычно нелинейны. Во многих случаях наблюдаются участки с отрицательным сопротивлением. Наличие таких участков ведет к появлению неустойчивости, которая является причиной возникновения автоколебаний, триггерных режимов и т. п. Детальные схемы реакций, приводящих к появлению нелинейных характеристик в конкретных системах, обычно отсутствуют. Поэтому динамические модели строятся непосредственно на основе экспериментально измеренных вольт-амперных характеристик.

Число работ, посвященных колебательным реакциям на границе металл — раствор, весьма велико, однако большинство из них имеет чисто описательный характер (Torigoe, 1967; Pointu, 1969; Rettig et al., 1970; Вахидов и др., 1970; Изидинов, Редько, 1971). Обзор ранних работ содержится в работе Хеджеса (Hedges, 1931).

Подробнее других изучена реакция растворения железа в азотной кислоте («железный нерв») (Heathcote, 1901; Lillie, 1925, 1936; Bonhoeffer, 1948; Бонхеффер, 1959). При погружении чистого железа в концентрированную азотную кислоту поверхность металла покрывается пассивной пленкой, при этом металл заряжается положительно относительно раствора. Потенциал двойного слоя равен ~ 1 в. Пассивная пленка может быть разрушена механически, контактом с менее электроотрицательным металлом (Zn) или катодной деполяризацией внешним током. Если при разрушении пленки доля свободной поверхности становится больше некоторой пороговой величины, то дальше процесс активации идет автокаталитически. Происходит сильная деполяризация. Вся поверхность становится активной, интенсивно растворяется железо. Одновременно ускоряется образование азотистой кислоты, что вызывает реполяризацию системы и возвращение ее к исходному устойчивому пассивному состоянию. Под действием постоянного деполяризующего тока в системе могут происходить автоколебания.

В распределенной системе (железная проволока) наблюдается распространение импульса активации аналогично нервному импульсу. Для описания динамики системы, по-видимому, достаточно трех переменных: потенциала двойного слоя, поверхностной концентрации пленки и приповерхностной концентрации азотистой кислоты (Bonhoeffer, Vetter, 1950; Баренблатт и др., 1965; Маркин, Мазур, 1971). Однако динамическая модель этой системы не построена.

Большое число возбудимых электрохимических систем, как биологических, так и небиологических, рассмотрено с общей точки зрения в работах Франка (Franck, 1956, 1965, 1967). Автоколебательным явлениям в биологических мембранах посвящена глава 6.

КОРОТКОПЕРИОДНЫЕ КОЛЕБАНИЯ В БИОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Пероксидаза. При катализируемом пероксидазой окислении пиридиннуклеотида кислородом в водном растворе наблюдаются затухающие колебания концентрации различных форм фермента с периодом ~ 1,5 мин. (Yamazaki et al., 1965, 1967). Затухание, возможно, вызывается расходом субстрата. Четкие незатухающие колебания были получены при замене пероксидазы на лактопероксидазу и введении системы регенерации пиридиннуклеотида (Nakajima et al., 1969). Однако результаты последней работы плохо воспроизводимы. Дегн (Degn, 1969) получил затухающие колебания при замене пиридиннуклеотида на дигидрофумаровую или индолилуксусную кислоты. Были рассмотрены различные схемы, включающие цепные реакции, обычные для реакций перекиси водорода, однако механизм, приводящий к колебаниям, не установлен. Отсутствует и приемлемая динамическая модель процесса.

Матричный синтез. При синтезе мРНК наблюдается периодическое увеличение концентрации мРНК с периодом 1—2 мин. (Baker, Janofsky, 1968; Imamoto, 1968; Contesse et al., 1969; Darlix et al., 1971). Колебания с периодом от 0,5 до 2 мин. обнаружены также при синтезе белков (Tepper, Wierenga, 1972; Fukushima, Tonomura, 1972). Эти колебания наблюдаются обычно после резкого запуска синтеза, предварительно заторможенного отсутствием субстрата, понижением температуры или другим способом. Механизм их представляется очевидным и в то же время служит хорошей иллюстрацией перехода от концентрационной системы к «механической» и роста детерминированности с увеличением размера молекулы. Время движения копирующего фермента по матрице (РНК-полимеразы по ДНК или рибосомы по мРНК) является хорошо детерминированной величиной. Поэтому если на всех матрицах начало копирования происходит одновременно, то и освобождение вновь синтезированного полимера происходит достаточно синхронно со всех матриц. Действительно, движение фермента по матрице представляет собой последовательность мономолекулярных реакций. Можно показать, что относительная дисперсия времени протекания цепочки мономолекулярных реакций уменьшается с увеличением длины цепи. В главе 3 показано, что в цепи мономолекулярных реакций, замкнутой в кольцо, возможны затухающие колебания, причем затухание тем меньше, чем больше звеньев в цикле. При заданной длине матрицы наименьшее затухание будет в том случае, когда на матрице может находиться только одна молекула фермента.

Гликолиз. Колебания в гликолитической цепи изучены наиболее полно, им посвящена глава 5.

Темновые реакции фотосинтеза. При скачкообразном переходе от темноты к свету и наоборот в фотосинтезирующих системах

в зависимости от условий наблюдаются колебания с периодом 10—300 сек. (Van der Veen, 1949; Bannister, 1965; Metlička, Rybova, 1967; Борисов, Ильина, 1971; Lewenstein, Bachofen, 1972). В большинстве случаев отмечены сильно затухающие колебания. В некоторых случаях затухание не наблюдалось, но зарегистрировано не более трех периодов.

Чернавская и Чернавский (1958, 1960, 1967) предложили феноменологическую модель, где переменными являются общая концентрация триоз и общая концентрация гексоз. В модели имеется квадратичный автокатализ по концентрации триоз. Авторы проявляют осторожность в оценке реального масштаба времени, однако полагают, что модель описывает суточные колебания скорости фотосинтеза, а не процессы с периодом порядка минуты.

Митохондрии. Форма и, по-видимому, объем митохондрий, находящихся внутри клетки, все время изменяются (Ленинджер, 1966). Эти изменения связаны с функционированием митохондрий. Не известно, носят ли они характер правильных колебаний, но условный период колебаний составляет 1 — 20 мин.

Если в среде, содержащей суспензию выделенных из клеток митохондрий, отсутствует кислород, то митохондрии находятся в стационарном состоянии, в котором все компоненты дыхательной цепи восстановлены. При отсутствии субстрата окисления и наличии кислорода митохондрии находятся в другом крайнем состоянии — окисленном. Добавление в среду недостающего компонента метаболизма вызывает переход в новое стационарное состояние; при этом происходят изменения внутримитохондриальных концентраций, формы, объема, проницаемости мембраны митохондрий и интенсивности активного транспорта. Такие переходы в некоторых условиях носят характер затухающих колебаний (Packer et al., 1966; Utsumi, Packer, 1967; Packer et al., 1969; Packer, 1970; Ташмухамедов, Гагельганс, 1970; Кондрашова, Каминский, 1971; Huunan - Seppälä, 1971). В некоторых случаях, обычно при добавлении валиномицина — антибиотика, увеличивающего проницаемость мембран для ионов калия, возникают автоколебания (Chance, Yoshioka, 1966; Graham, Green, 1970; Gooch, Packer, 1971). Период колебаний во всех случаях порядка минуты.

Механизм, ответственный за возникновение колебаний, неизвестен. Следует отметить, что увеличение проницаемости для веществ различной природы, усиливающее связь между митохондриями, приводит к увеличению амплитуды и уменьшению затухания колебаний, а иногда и к автоколебаниям. Отсюда следует, что наблюдающееся затухание колебаний может происходить вследствие расфазировки колебаний отдельных митохондрий. Если это так, то колебания митохондрий могут иметь место гораздо чаще, чем их наблюдают. Колебания с периодом в несколько минут, механизм которых неизвестен, отмечены также в суспензиях бактерий (Jacob,

Kretschmer, 1969; Harrison, 1970). Не исключено, что они имеют общий механизм с митохондриальными колебаниями, включающий активный транспорт через мембраны.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ЧАСЫ

Прокариоты. В синхронных культурах бактерий наблюдаются колебания активности ряда ферментов: аспартаткарбамбилтрансферазы (Masters, Donachie, 1966), β-галактозидазы (Sikyta et al., 1970) и др. Период этих колебаний обычно равен периоду синхронного деления. Однако в определенных условиях один из этих колебательных процессов может происходить в отсутствие другого (Knorre, 1968; Goodwin, 1969). Период колебаний у E. coli меняется в пределах 10—100 мин. в зависимости от условий. Гудвин считает причиной этих колебаний репрессию синтеза фермента продуктом катализируемой этим ферментом реакции (Goodwin, 1963, 1966). Сельков полагает, что колебания митотического индекса (автосинхронный рост) в культуре E. coli возникают как следствие автоколебаний в системе окислительного фосфорилирования.

Таким образом, у прокариотов имеется по крайней мере один автоколебательный процесс с периодом порядка часа, который вызывает вынужденные колебания остальных параметров клетки. Возможно, что имеется не один, а несколько различных механизмов, приводящих к автоколебаниям, в результате взаимодействия которых происходит синхронизация по периоду колебаний.

Эукариоты. Биологические часы являются замечательным механизмом, присущим всем эукариотам. Точность хода этих часов, иногда используемых животными в целях ориентации, может быть весьма высока — порядка минут или даже секунд за сутки (Биологические часы, 1964; Circadian, Clocks, 1965). Механизм часов у организмов, стоящих на разных ступенях развития, может быть различным. У многоклеточных он может включать взаимодействие различных клеток, а возможно, тканей и органов. Однако часы обнаружены и у одноклеточных организмов, и в культурах клеток многоклеточных. Это позволяет полагать, что надклеточные механизмы только надстраиваются над всегда имеющимися внутриклеточными и управляют последними путем синхронизации.

Основной особенностью биологических часов является собственный режим автоколебаний с периодом, близким, но не равным 24 час. Эти автоколебания наблюдаются при помещении организма в постоянные внешние условия, из которых важнейшим является уровень освещенности. Периодическое внешнее воздействие приводит к «захватыванию» по частоте. В естественных условиях происходит синхронизация с периодом, равным 24 час. Ниже мы обсудим механизм часов только одноклеточных организмов.

Впервые суточный ритм у простейших наблюдали Зоннеборн и

Дженингс (Sonneborn, 1938; Jennings, 1939). Позже было обнаружено, что в постоянных внешних условиях существует ритм с периодом, не равным 24 часам. Далее была выявлена слабая зависимость периода от температуры, что указывало на существенное функциональное значение стабилизации периода. Действительно, с одной стороны, биохимическая природа часов ни у кого не вызывает сомнения.

С другой стороны, большинство биохимических реакций имеет достаточно большую энергию активации и, следовательно, при произвольно выбранном механизме биохимических колебаний должна быть сильная зависимость периода от температуры. Таким образом, биохимические часы с термостабилизацией могли возникнуть только в результате естественного отбора.

Наличие околосуточных колебаний только у эукариотов позволило предположить определяющую роль ядра в механизме генерации. В частности, полагали, что важную роль играют транспортные процессы из ядра в протоплазму и обратно, которые определяют период колебаний. Слабая зависимость коэффициентов диффузии от температуры в этом случае давала возможность объяснить термостабильность периода биочасов. Однако следует заметить, что этот период у одноклеточной водоросли Gonyaulax увеличивается, хотя и незначительно, с ростом температуры. Крупные размеры одноклеточной водоросли Acetabularia позволяют легко удалять ядро, после чего клетка остается живой в течение многих суток. Было показано, что в безъядерных клетках околосуточный ритм внешне такой же, как и в клетках с ядром (Sweeny, 1969). Таким образом, механизм, ответственный за колебания, по-видимому, находится в цитоплазме. Однако ядро управляет этим механизмом. В частности, фаза колебаний определяется ядром, что установлено в опытах по пересадке ядер (Schweiger at al., 1964). Кроме того, в интактной клетке околосуточный ритм может подавляться рядом антибиотиков, которые не действуют на ритм в безъядерной клетке (Ehret, Wille, 1970).

Гипотеза о единых клеточных часах (Сельков, 1971). В большинстве работ явно или неявно предполагается, что околосуточные колебания и колебания с периодом порядка часа имеют различную природу. Однако ряд фактов позволяет думать, что это не так.

1. Околосуточный ритм обнаруживается только в культурах одноклеточных, находящихся в состоянии замедленного роста (Ehret, Wille, 1970).

2. В состоянии быстрого роста у них отмечаются колебания с малым периодом, близким к часовому ритму прокариотов. Так, при культивировании дрожжей в аэробных условиях, близких к тем, в которых происходит автосинхронный рост у E. coli, наблюдается устойнивое синхронное деление с периодом $\sim$ 4 час. (Meyenburg, 1969).

3. У многоклеточных на ранних стадиях эмбриогенеза период синхронного деления составляет 30—100 мин. (Мэзиа, 1969), тогда как у взрослого животного ритм деления суточный.

4. Из яиц морского ежа была выделена фракция, не содержащая ядер и других крупных субклеточных частиц. В этой фракции наблюдались колебания скорости синтеза белка и концентрации SH-групп с периодом, близким к периоду деления (Mano, 1968, 1970).

5. Внутриклеточные колебания происходят и в неделящихся клетках. Процесс деления не управляет этими колебаниями. Наоборот, сигнал о начале деления подается клеточными часами в определенную фазу цикла. Произойдет деление или нет после поступления этого сигнала, зависит от других причин. Периоды синхронного деления и период часов в культурах одноклеточных могут относиться как 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1 (Sweeny, 1969). У взрослых многоклеточных клетки делятся очень редко, некоторые клетки, например нейроны, вообще не делятся, хотя биочасы в них идут.

Исходя из этого, Сельков (1971) предположил, что в цитоплазме клетки находится квазигомогенная полиферментная автоколебательная система. Если в клетке имеется избыток питательных веществ и метаболизм идет с большой скоростью, то период колебаний мал. Если скорость метаболизма мала, то период колебаний велик. Более того, переход между этими двумя состояниями, по-видимому, носит характер переключения. В пользу гипотезы Селькова свидетельствует тот факт, что в большинстве моделей открытых ферментативных систем период колебаний растет с уменьшением скорости «протока» (глава 3).

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ КОЛЕБАНИЯ

Колебания численности популяций встречаются на всех уровнях организации от одноклеточных до многоклеточных. Они наблюдаются в популяциях свободно живущих одноклеточных (Гаузе, 1936); паразитов, например малярийного плазмодия; клеток многоклеточных организмов, например клеток крови (Orr et al., 1968), и высших животных (Виленкин, 1967; Тимофеев-Ресовский и др., 1969).

Для того чтобы возникли колебания численности, необходимо, чтобы хотя бы один из компонентов системы размножался,— требование, выполняющееся в любой естественной биологической системе. Переменными могут быть численности разных видов животных или различных возрастных групп. Численности животных, находящихся в различном физиологическом состоянии, также могут рассматриваться как различные переменные (например, сытые и голодные хищники).

Колебания могут возникнуть вследствие поедания одних видов другими — системы типа Лотка — Вольтерра. При этом роль хищника могут играть паразиты или в некоторых случаях старшие особи того же вида. Эта ситуация описана Меншуткиным, который изучил динамику популяции окуня в озере, где отсутствовали другие рыбы; молодь питалась планктоном, старшие особи пожирали молодь (Виленкин, 1967).

В других случаях колебания могут быть вызваны уменьшением скорости размножения с ростом плотности популяции. Это торможение может происходить как вследствие увеличения числа контактов между особями репродуктивного и старших возрастов, так и выделения каких-либо веществ в среду обитания. Первый — «психологический»—механизм может играть главную роль у животных, второй — у одноклеточных организмов. При периодических болезнях типа малярии компонентами системы являются различные формы паразита, клетки — продуценты антител и сами антитела. Некоторые математические модели популяционных колебаний рассмотрены в главе 3.

СИНХРОНИЗАЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИОННЫХ КОЛЕБАНИЙ

Синхронизация внешней силой. Способность колебаться с частотой периодического внешнего воздействия — характерное свойство автоколебательных систем. Оно проявляется, если разность частоты внешней силы и собственной частоты (расстройка частоты) не слишком велика. Синхронизация внешней силой играет важную роль в биологии. Наиболее яркий пример — суточные биологические часы.

Взаимная синхронизация автогенераторов. Для создания физиологически необходимых градиентов часто используется синхронизация: например, для механического перемещения в таких системах, как сердце, кишечник или реснитчатый эпителий. Во всех этих случаях цикл сокращение — расслабление у отдельных элементов системы обеспечивается за счет работы собственного автогенератора. При этом существует монотонный градиент частоты колебаний и генератор с наивысшей частотой находится на переднем конце.

За счет синхронизации все генераторы начинают колебаться с этой наивысшей частотой, одновременно возникает монотонный градиент фазы колебаний, который обеспечивает правильное направление движения перистальтической волны в кишечнике или метахрональной волны биения ресничек. Система, управляющая ритмом сердца, состоит, грубо говоря, всего из двух элементов — синусного и атриовентрикулярного узлов, которые обусловливают правильную последовательность работы предсердий и желудочков.

Во всех этих случаях взаимная синхронизация в некотором смысле отсутствует, так как низкочастотный генератор практически не действует на высокочастотный, который является источником внешней силы. Такая несимметричность весьма характерна для релаксационных систем.

Взаимная синхронизация колебаний играет большую роль в популяциях клеток, каждая из которых представляет собой отдельный автогенератор. Возможность регистрации колебаний в таких популяциях зависит от наличия частотной и фазовой синхронизации. Их затухание часто происходит вследствие рассинхронизации, а не действительного затухания в отдельных генераторах. Взаимная синхронизация клеток — генераторов гликолитических колебаний описана в работе Гоша (Ghosh et al., 1971). Модель популяции, состоящая из двух типов генераторов, была рассмотрена Романовским и Чернавским (1971), которые дали оценку ширины полосы самосинхронизации в зависимости от коэффициента связи. Коэффициент связи в популяции клеток определяется проницаемостью мембран. Популяция клеток — генераторов обычно моделируется при условии идеального перемешивания, т. е. предполагается быстрое усреднение по всему объему, в котором находятся клетки.

Синхронизация отдельных генераторов периодической внешней силой приводит к их взаимной синхронизации, что важно в тех случаях, когда самосинхронизация отсутствует. Метод синхронизации малым периодическим воздействием может быть использован для получения стационарных синхронно делящихся популяций клеток. Эта возможность была теоретически исследована Минкевичем и Чернавским (1969) и экспериментально подтверждена Гудвином (Goodwin, 1969).

Если в популяции клеток убрать все мебраны, то получится квазигомогенная система. Если концентрации веществ, неспособных к диффузии, одинаковы во всех клетках, то получим систему, однородную по всему пространству относительно своих параметров. В химической кинетике такие системы чаще всего исследуются в условиях идеального перемешивания. В этом случае время усреднения по всему пространству, где идет реакция, много меньше, чем характерное время изучаемого процесса. В колебательных системах характерным временем является период колебаний. Если усреднение осуществляется только в результате диффузии, то условие идеального перемешивания имеет вид

$$l \ll \sqrt{D\tau}, \qquad \text{(В.8)}$$

где l — линейный размер системы; D — коэффициент диффузии; τ — характерное время процесса.

Если условие (В.8) не выполняется, то могут наблюдаться раз-

личные пространственные эффекты, из которых самый важный — появление бегущих волн. Пространственным эффектам в распределенных системах с диффузионным типом связи посвящена глава 7.

ЗНАЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИОННЫХ КОЛЕБАНИЙ

1. Концентрационные колебания лежат в основе действия ряда важнейших биологических устройств. Это, во-первых, биологические часы, т. е. механизмы временной организации биологических процессов; во-вторых, все органы, обеспечивающие механическое перемещение; в-третьих, практически все элементы нервной и аналогичных ей возбудимых систем (Van der Pol, 1940; Rashevsky, 1960; Christiansen, 1961; Goodwin, 1963; Ходжкин, 1965; Катц, 1968; Дещеревский и др., 1970).

2. Суточные колебания концентраций в организме имеют большое значение при лечебных воздействиях на человека и животных. Чувствительность хозяина и паразита к действию лекарств меняется в течение суток, причем фазы этих колебаний могут быть сильно сдвинуты относительно друг друга.

Концентрационные колебания лежат в основе ряда периодически текущих заболеваний. Выше уже упоминалось о малярии. Трехлетняя периодичность, наблюдаемая в ходе заболевания туберкулезом, имеет в принципе тот же механизм (Левин, Молчанов, 1971). В обоих этих случаях причиной колебаний служат взаимоотношения между размножающимся паразитом и антителами, выработку которых он провоцирует (Корзухин, Феофанова, 1971; Молчанов, 1971). Решение проблемы рака, по-видимому, тесно связано с изучением механизма биологических часов, режим работы которых различен в нормальных и опухолевых клетках (Gilbert, 1968; Potter et al., 1968, 1969; Сельков, 1970).

3. Возникновение концентрационных колебаний тесно связано с размножением, основным свойством всех живых систем. Роль концентрационных колебаний в предбиологической эволюции неоднократно обсуждалась Пригожиным и рядом других исследователей (Prigogine, Nicolis, 1971; Glansdorff, Prigogine, 1971; Eigen, 1971). Роль «волн жизни» в ходе собственно биологической эволюции, вероятно, еще выше (Вольтерра, 1928; Volterra, 1938; Lotka, 1965; Тимофеев-Ресовский и др., 1969; Молчанов, 1967, 1970).

4. Чем сложнее динамическое поведение системы, тем больше можно узнать о ней, обращаясь с ней как с «черным ящиком». В этом смысле исследование процессов в колебательных режимах весьма перспективно (Higgins, 1967). Зависимость частоты колебаний от различных параметров системы является весьма чувствительной ее характеристикой. Измерять частоту можно очень точно; при этом не нужны абсолютные измерения концентраций, выполнение которых почти всегда очень трудоемко. Бифуркационные

значения параметров, т. е. такие, при которых режим системы качественно меняется, также представляют собой весьма тонкую характеристику системы.

Для изучения внутреннего механизма сложной реакции метод вынужденных колебаний удобней и более универсален, чем метод собственных колебаний (Атауллаханов, 1972). Зависимость частоты колебаний от концентраций может быть использована для измерения этих концентраций (Жаботинский, 1972) для контроля и управления состоянием системы.

5. Колебания могут возникать при работе химических реакторов (Douglas, Rippin, 1966; Lapidus, 1970; Вольтер, Сальников, 1972). Обычно это вредное явление, ведущее к понижению качества продукции, а при большой амплитуде и к авариям (Вольтер и др., 1968). Знание механизма позволяет в этом случае подавить колебания наиболее экономичным способом. Однако в принципе колебательный режим работы реактора может оказаться выгодным и давать больший средний выход продукта, чем стационарный режим (Douglas, Gaitonde, 1967). Это обычно имеет место, когда нужный продукт является промежуточным соединением в сложной цепи реакций.

ГЛАВА ПЕРВАЯ

ОСНОВЫ ФОРМАЛЬНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ

В данной главе изложены основные математические методы исследования сложной системы реакций. Обсуждаются ограничения, накладываемые законом действующих масс и законами сохранения на вид системы обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих химические реакции в гомогенной системе идеального перемешивания. Изложены основы метода квазистационарных концентраций, базирующегося на введении безразмерных переменных и коэффициентов, правильном выборе масштаба и использовании теоремы Тихонова. Приведена конспективная сводка основных приемов качественного исследования систем обыкновенных дифференциальных уравнений, которые обычно отсутствуют в курсах химической кинетики, но имеются в книгах, посвященных динамике химических реакторов (Арис, 1967; Денбиг, 1968). Приемы качественного исследования уравнений химической кинетики достаточно полно изложены в монографии Вольтера и Сальникова (1972).

ЗАКОН ДЕЙСТВУЮЩИХ МАСС. ОБЩИЙ ВИД УРАВНЕНИЙ ФОРМАЛЬНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ ДЛЯ РАЗБАВЛЕННЫХ РАСТВОРОВ

Во избежание путаницы заметим, что под законом действующих масс понимают два совершенно разных утверждения. Первое — термодинамическое (Мелвин-Хьюз, 1962; Ландау, Лифшиц, 1964). Пусть в системе имеется N реагирующих веществ, тогда в положении термодинамического равновесия выполняется равенство

$$\Pi c_{0i}^{\nu_i} = K. \qquad (1.1)$$

Здесь K — константа равновесия; c_{0i} — равновесные концентрации реагирующих веществ; ν_i — их стехиометрические коэффициенты. Это равенство и есть термодинамический закон действующих масс. Теперь рассмотрим кинетический закон действующих масс (КЗДМ) (Киреев, 1956; Эмануэль, Кнорре, 1969). Пусть имеется простая бимолекулярная реакция

$$A + B \xrightarrow{k_1} C + D, \qquad (1.2)$$

тогда скорость реакции, согласно теории соударений, равна

$$v = -\frac{dA}{dt} = -\frac{dB}{dt} = \frac{dC}{dt} = \frac{dD}{dt} = k_1 AB. \quad (1.3)$$

Выражение (1.3) — КЗДМ для бимолекулярной реакции. Если рассмотреть обратимую реакцию

$$\mathrm{A} + \mathrm{B} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} \mathrm{C} + \mathrm{D}, \quad (1.4)$$

то для этой реакции из комбинации выражений типа (1.1) и (1.3) получим

$$K = \frac{k_1}{k_{-1}}. \quad (1.5)$$

Полагая, что элементарными являются только моно- и бимолекулярные реакции, можно написать уравнения формальной химической кинетики, подчиняющиеся КЗДМ, в общем виде [1]:

$$\frac{dc_i}{dt} = \alpha_i^j c_j + \beta_i^{kl} c_k c_l. \quad (1.6)$$

Здесь c_i — концентрации; α_i^j — константы скорости реакций первого порядка (мономолекулярных); β_i^{kl} — константы скорости реакций второго порядка (бимолекулярных). Для закрытой химической системы должен выполняться закон сохранения массы

$$\sum_i \mu_i c_i = \mathrm{const}, \quad (1.6a)$$

где μ_i — молекулярные массы. Коэффициенты в системе (1.6) подчиняются следующим соотношениям:

$$1)\ \alpha_i^j \geqslant 0, \quad \beta_i^{kl} \geqslant 0 \text{ при } j \neq i,\ k \neq i,\ l \neq i, \quad (1.6b)$$

т. е. не существует элементарных реакций распада нулевого порядка по c_i, которые могут привести к появлению отрицательных значений c_i;

$$2)\ \alpha_i^i \leqslant 0, \quad \beta_i^{il} \leqslant 0 \quad (1.6c)$$

— автокаталитические реакции рассматриваются как неэлементарные;

$$3)\ \alpha_i^j = \begin{cases} 0 \\ |\alpha_j^j| \end{cases}, \quad \beta_i^{kl} = \begin{cases} 0 \\ |\beta_k^{kl}| \end{cases}, \quad \beta_k^{kl} = \beta_l^{lk} \quad (1.6d)$$

[1] Здесь и далее, как обычно, подразумевается суммирование по дважды встречающимся индексам.

— в элементарных реакциях все стехиометрические коэффициенты равны единице, т. е. реакции типа $A \to 2B$ считаем не элементарными, а представляющими результат цепи элементарных реакций, например $A \to B + C$; $C \to B$.

Уравнение (1.6) и условия (1.6, a, b, c, d) учитывают только элементарные реакции и с формальной точки зрения являются наиболее однородным и простым описанием системы химических реакций в гомогенном растворе идеального перемешивания. В дальнейшем уравнения (1.6) вместе с условиями (1.6, a, b, c, d) будут называться химической системой уравнений.

Химическая система весьма полезна для обсуждения общих вопросов кинетики. Моделирование конкретных систем обычно также начинается с написания схемы реакции и эквивалентной ей химической системы уравнений. Однако в модели часто с самого начала используется более феноменологическое и менее детальное описание (например, вводятся члены, описывающие автокатализ, реакции нулевого и третьего порядка, а также члены типа изотермы Лэнгмюра).

Химическая система (1.6) — частный случай автономной системы уравнений, т. е. уравнений с не зависящими явным образом от времени правыми частями. Она может служить для описания не только химической, но и любой концентрационной системы. В последнем случае c_i могут быть, например, концентрациями (плотностями) клеток или особей.

Уравнения (1.6) описывают систему идеального перемешивания, т. е. систему, в которой концентрации во всех точках пространства равны. Такое описание верно, если усреднение концентраций по пространству за счет диффузии или перемешивания происходит гораздо быстрее, чем химические реакции. Если последнее неверно, и связь между отдельными участками пространства осуществляется путем диффузии, то вместо (1.6) следует использовать уравнения

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = \alpha_i^j c_j + \beta_i^{kl} c_k c_l + D_i \sum_m \frac{\partial^2 c_i}{\partial x_m^2}. \tag{1.6e}$$

Системы, описываемые уравнениями (1.6e), будут рассматриваться в последней главе.

Уравнения (1.6) описывают закрытую систему. В случае открытой системы идеального перемешивания, обменивающейся с внешней средой при помощи протока или диффузии через стенку, используют уравнения вида

$$\frac{dc_i}{dt} = \alpha_i^j c_j + \beta_i^{kl} c_k c_l + \gamma_i (c_i^0 - c_i), \tag{1.6f}$$

где γ_i — коэффициенты обмена, зависящие от объема реактора, площади контакта и скорости протока.

МЕТОД КВАЗИСТАЦИОНАРНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ

Если в системе (1.6) число переменных существенно больше двух, то ее прямое исследование весьма трудно. Система (1.6) должна быть упрощена и организована. Эта организация возможна, так как почти всегда в системе (1.6) величины различных концентраций и констант скорости отличаются на несколько порядков, что дает возможность применить методы малого параметра. Одним из них

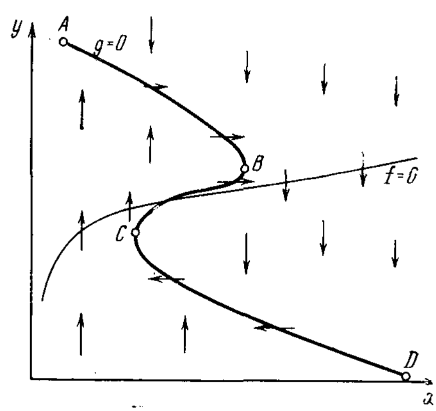


Рис. 1. Фазовая плоскость релаксационной системы (1.7)

ABCD — нуль-изоклина быстрой переменной y;
AB и *CD* — устойчивые участки;
BC — неустойчивый участок; стрелками показано направление движения изображающей точки

является метод квазистационарных концентраций (КСК) Боденштейна — Семенова. Строгое обоснование этого метода (Саясов, Васильева, 1955; Корзухин, 1969) базируется на работах Тихонова (1950), Понтрягина (1957), Вазова (1968).

Рассмотрим сначала идею метода в применении к системам дифференциальных уравнений, приведенных к некоторому специальному виду. Пусть дана система дифференциальных уравнений второго порядка:

$$\dot{x} = f(x, y),$$
$$\dot{y} = \frac{1}{\varepsilon} g(x, y), \qquad (1.7)$$

где $f(x, y)$ и $g(x, y)$ — рациональные функции, все коэффициенты в которых порядка единицы, $\varepsilon \ll 1$. Рассмотрим квадрат на фазовой плоскости (Q), в котором x и y меняются в пределах от 0 до 1. Пусть знаменатели $f(x, y)$ и $g(x, y)$ не стремятся к 0 и не обращаются в 0 во всей области Q, тогда $f(x, y) \simeq 1$ и $g(x, y) \simeq 1$.

Рассмотрим вариант системы (1.7), фазовый портрет которой показан на рис. 1. Траектория на фазовой плоскости определяется уравнением

$$\frac{dy}{dx} = \frac{1}{\varepsilon} \frac{g(x, y)}{f(x, y)}. \qquad (1.8)$$

Видно, что всюду, кроме близкой окрестности изоклины

$$g(x, y) = 0, \tag{1.9}$$

производная

$$\frac{dy}{dx} \simeq \frac{1}{\varepsilon}. \tag{1.10}$$

Следовательно, из любой точки области Q изображающая точка системы за время $\sim \varepsilon$ либо достигнет ε-окрестности изоклины (1.9), либо выйдет за пределы Q. На рис. 1 отрезки изоклины AB и CD — устойчивые, т. е. если изображающая точка системы смещена в сторону от AB или CD, то она будет стремиться к этим участкам изоклины. Отрезок BC — неустойчивый, любое малое отклонение изображающей точки от него приведет к ее дальнейшему удалению от BC.

Таким образом, если начальные значения находятся в области притяжения устойчивых стационарных решений уравнения

$$\dot{y} = \frac{1}{\varepsilon} g(x, y), \tag{1.11}$$

то за время $\sim \varepsilon$ изображающая точка оказывается в ε-окрестности изоклины (1.9) и дальнейшее движение изображающей точки с точностью порядка ε описывается системой уравнений

$$\dot{x} = f(x, y),$$
$$0 = g(x, y) \tag{1.12}$$

вплоть до момента потери устойчивости данного стационарного решения уравнения (1.11). Потеря устойчивости происходит в точках, где $\partial g/\partial y = 0$, $\partial^2 g/\partial y^2 \neq 0$. При этом изображающая точка либо переходит на другую устойчивую ветвь, либо уходит из Q. На рис. 1 переходы происходят в точках B и C.

Приведем теперь одну из формулировок теоремы Тихонова для системы дифференциальных уравнений общего вида. Пусть дана нормализованная система уравнений

$$\begin{cases} \dot{x}_i = f_i(\mathbf{x}, \mathbf{y}), & i = 1, \ldots, p, \\ \varepsilon \dot{y}_j = g_j(\mathbf{x}, \mathbf{y}), & j = 1, \ldots, q. \end{cases} \tag{1.13}$$

Уравнения

$$\dot{x}_i = f_i(\mathbf{x}, \mathbf{y}) \tag{1.14}$$

назовем системой медленных движений, а уравнения

$$\varepsilon \dot{y}_j = g_j(\mathbf{x}, \mathbf{y}) \tag{1.15}$$

— системой быстрых движений. Пусть далее

$$y_j = \varphi_j(\boldsymbol{x}) \tag{1.16}$$

является решением системы

$$g_j(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{y}) = 0. \tag{1.17}$$

Это решение называется устойчивым в области D пространства $(\boldsymbol{x})$, если для каждой точки $(x_1^0, \ldots, x_p^0)$ из D решение $y_j = \varphi_j(\boldsymbol{x}^0)$ является устойчивым положением равновесия системы (1.15). Областью притяжения решения системы (1.16) при фиксированных $(x_1^0, \ldots, x_p^0)$ называется совокупность всех точек $(y_1^0, \ldots, y_q^0)$, для которых при $y_l(0) = y_l^0$ и $t \to \infty$ траектории системы (1.15) стремятся к $y_j = \varphi_j(\boldsymbol{x}^0)$. Система

$$\dot{x}_i = f_i(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{y}),$$
$$0 = g_j(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{y}), \tag{1.18}$$

получающаяся из (1.13) при $\varepsilon = 0$, называется вырожденной.

Теорема. Решение системы (1.13) стремится к решению системы (1.18) при $\varepsilon \to 0$, если соответствующее решение системы быстрых движений устойчиво и начальные условия лежат в области притяжения этого решения. Эта теорема выполняется при $t \gg \tau$, где $\tau \sim |\varepsilon \ln \varepsilon|$.

Изложенные результаты остаются справедливыми, если правые части системы (1.13) непрерывным образом зависят от параметра ε:

$$\dot{x}_i = f_i(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{y}, \varepsilon),$$
$$\varepsilon \dot{y}_j = g_j(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{y}, \varepsilon). \tag{1.19}$$

Следовательно, теорема Тихонова позволяет понизить порядок системы дифференциальных уравнений и тем самым упростить их исследование. Для того чтобы применить этот метод к химической системе (1.6), надо произвести разделение переменных на быстрые и медленные. Общего приема для такого разделения не существует. Приведем несколько примеров, иллюстрирующих различные приемы.

Простая каталитическая реакция. Рассмотрим простую каталитическую (ферментативную) реакцию

$$\mathrm{S} + \mathrm{E} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} \mathrm{SE} \overset{k_2}{\rightarrow} \mathrm{E} + \mathrm{P}. \tag{1.20}$$

Выпишем полную систему уравнений, обозначив концентрацию промежуточного комплекса SE через U, а остальные концентрации соответствующими курсивными буквами:

$$\dot{S} = -k_1 S \cdot E + k_{-1} U, \quad \dot{E} = -k_1 S \cdot E + k_{-1} U + k_2 U,$$
$$\dot{U} = k_1 S \cdot E - k_{-1} U - k_2 U, \quad \dot{P} = k_2 U. \tag{1.21}$$

Легко увидеть, что в системе имеются два линейных интеграла (закона сохранения):

$$S + U + P = S_0, \qquad E + U = E_0, \tag{1.22}$$

где S_0 и E_0 — исходные концентрации субстрата и свободного фермента соответственно (принимается, что при $t = 0$ $U = 0$ и $P = 0$). Наличие этих интегралов позволяет естественным образом нормировать переменные, а обычное в экспериментальных условиях соотношени:

$$E_0 \ll S_0 \tag{1.23}$$

доставляет малый параметр.

Введем безразмерные концентрации и время:

$$\sigma = \frac{S}{S_0}, \qquad e = \frac{U}{E_0}, \qquad \tau = k_1 E_0 t \tag{1.24}$$

и исключим E и P с помощью линейных интегралов (1.22).

Получим

$$\frac{d\sigma}{d\tau} = -\sigma + \frac{K_S + \sigma S_0}{S_0} e, \qquad \varepsilon \frac{de}{d\tau} = \sigma - \frac{K_m + \sigma S_0}{S_0} e, \tag{1.25}$$

где $K_S = k_{-1}/k_1$, $K_m = (k_{-1} + k_2)/k_1$, $\varepsilon = E_0/S_0$. Будем рассматривать начальный участок реакции, где расходом субстрата можно пренебречь ($S \simeq S_0$, $\sigma \simeq 1$). Возможны три случая.

1. $K_m \lesssim S_0$, тогда система (1.25) приведена к виду (1.13) и ее решение за время $\sim \varepsilon$ приближается к решению системы

$$\frac{d\sigma}{d\tau} = -\sigma + \frac{K_S + \sigma S_0}{S_0} e, \qquad e = \frac{\sigma S_0}{K_m + \sigma S_0}, \tag{1.26}$$

или в исходных переменных:

$$\dot{S} = \frac{-k_1 E_0 S (K_m - K_S)}{K_m + S} = -\frac{k_2 E_0 S}{K_m + S}, \qquad U = \frac{E_0 S}{K_m + S}. \tag{1.27}$$

Первое из уравнений (1.27) представляет собой формулу Михаэлиса-Ментен.

2. $K_S \simeq S_0$, $K_m/S_0 \simeq 1/\varepsilon$, тогда система (1.25) приобретает вид

$$\frac{d\sigma}{d\tau} = -\sigma + \frac{K_S + \sigma S_0}{S_0} e, \qquad \varepsilon^2 \frac{de}{d\tau} = \varepsilon\sigma - e + 0(\varepsilon). \tag{1.28}$$

3. $K_S/S_0 \simeq K_m/S_0 \simeq 1/\varepsilon$, тогда новая замена времени $\tau_1 = \tau/\varepsilon$ приводит (1.25) к виду

$$\frac{d\sigma}{d\tau_1} = -\varepsilon\sigma + e + 0(\varepsilon), \qquad \varepsilon \frac{de}{d\tau_1} = \varepsilon\sigma - e + 0(\varepsilon). \tag{1.29}$$

Наличие малого параметра ε и, следовательно, возможность предельного перехода от системы (1.21) к (1.27) выше определялись условием (1.23). При этом константы скорости k_i могли быть одного порядка.

Аналогичный предельный переход возможен и в других случаях. Перепишем систему (1.25) в виде

$$\frac{d\sigma}{d\tau} = -\sigma + \sigma e + \frac{K_S}{S_0} e, \qquad \frac{de}{d\tau} = \frac{S_0}{E_0}\left(\sigma - \sigma e - \frac{K_m}{S_0} e\right). \qquad (1.30)$$

4. Пусть $S_0 \simeq E_0, K_S \simeq S_0, \frac{S_0}{K_m} = \varepsilon \ll 1$. Тогда (1.30) принимает вид

$$\frac{d\sigma}{d\tau} = -\sigma + \sigma e + e + 0(\varepsilon), \quad \varepsilon \frac{de}{d\tau} = \varepsilon(\sigma - \sigma e) - e + 0(\varepsilon^2). \quad (1.31)$$

5. Пусть $S_0 \simeq E_0, \frac{S_0}{K_S} \simeq \frac{S_0}{K_m} = \varepsilon \ll 1$.

Тогда систему (1.30) можно записать так:

$$\frac{d\sigma}{d\tau} = -\sigma + \sigma e + \frac{1}{\varepsilon} e + 0(\varepsilon), \quad \frac{de}{d\tau} = \sigma - \sigma e - \frac{1}{\varepsilon} e + 0(\varepsilon). \quad (1.32)$$

Введем вместо σ новую переменную $\rho = \sigma + e$ (этот прием мы подробнее рассмотрим ниже), тогда система (1.32) преобразуется в

$$\frac{d\rho}{d\tau} = 0(\varepsilon), \qquad \varepsilon \frac{de}{d\tau} = \varepsilon(\rho - e)(1 - e) - e + 0(\varepsilon^2). \qquad (1.33)$$

Таким образом, метод квазистационарных концентраций можно применять для описания реакции (1.20), во-первых, при всех значениях констант скорости, если полная концентрация катализатора много меньше концентрации субстрата, во-вторых, при близких значениях этих концентраций, если константы скоростей распада комплекса много выше, чем константа скорости его образования.

Переход к интегралам переменных, участвующих в быстрых реакциях. Теперь рассмотрим хорошо известный в механике метод разделения быстрых и медленных переменных, использованный выше при переходе от системы (1.32) к (1.33). Этот прием, введенный в химическую кинетику Корзухиным, удобен, когда одни и те же соединения участвуют как в быстрых, так и в медленных реакциях. В этом случае система (1.6) записывается в виде

$$\dot{c}_i = \frac{1}{\varepsilon} f(c) + g(c). \qquad (1.34)$$

Рассмотрим укороченную систему

$$\dot{c}_i = \frac{1}{\varepsilon} f(c). \qquad (1.35)$$

Эта система имеет некоторое количество линейных интегралов, часть из которых—законы сохранения. Эти интегралы являются медленными переменными системы (1.34), и переход к ним приводит к разделению переменных.

Рассмотрим пример. Пусть имеется быстрая реакция

$$A_1 + A_2 \xrightarrow{1/\varepsilon} A_3,$$

и, кроме того, A_i участвуют в других медленных реакциях. Система уравнений имеет вид:

$$\begin{aligned} \dot{a}_1 &= -\frac{1}{\varepsilon} a_1 a_2 + f_1(\boldsymbol{a},\boldsymbol{c}), \\ \dot{a}_2 &= -\frac{1}{\varepsilon} a_1 a_2 + f_2(\boldsymbol{a},\boldsymbol{c}), \\ \dot{a}_3 &= \frac{1}{\varepsilon} a_1 a_2 + f_3(\boldsymbol{a},\boldsymbol{c}), \\ &\dots\dots\dots \\ \dot{c}_i &= f_i(\boldsymbol{a},\boldsymbol{c}). \end{aligned} \tag{1.36}$$

Укороченная система имеет два линейно независимых интеграла: $a_1 + a_3 = c_1$, $a_1 - a_2 = c_2$. Выберем эти интегралы в качестве новых переменных, тогда система (1.36) приобретает вид, аналогичный системе (1.13):

$$\begin{aligned} \varepsilon\dot{a}_1 &= -a_1(a_1 - c_2) + \varepsilon f_1(\boldsymbol{a},\boldsymbol{c}), \\ \dot{c}_1 &= f_1(\boldsymbol{a},\boldsymbol{c}) + f_3(\boldsymbol{a},\boldsymbol{c}), \\ \dot{c}_2 &= f_1(\boldsymbol{a},\boldsymbol{c}) - f_2(\boldsymbol{a},\boldsymbol{c}), \\ &\dots\dots\dots \\ \dot{c}_i &= f_i(\boldsymbol{a},\boldsymbol{c}). \end{aligned} \tag{1.37}$$

Система, линейная относительно быстрых переменных. Теперь рассмотрим важный случай, когда система быстрых переменных (1.15) линейна относительно этих переменных. Это имеет место, если реакциями между быстрыми переменными можно пренебречь. Например, при каталитических (ферментативных) реакциях пренебрегают реакциями между комплексами, содержащими катализатор.

В этом случае для решения системы (1.17) можно применять хорошо разработанные методы линейной алгебры (Мишина, Проскуряков, 1965). Иногда используется теория графов (Волькенштейн, 1967). Линейная система (1.17) всегда имеет единственное решение. Это решение — стационарное состояние системы (1.15) — устойчиво во всех случаях, когда в системе (1.15) нет разветвлений, т. е. отсутствуют реакции типа

$$C_i \to C_j + C_l. \tag{1.38}$$

Доказательство этого утверждения основано на теореме Гершгорина (см. приложение I).

Частный случай — каталитическая система, быстрыми переменными в которой являются все типы комплексов, содержащих катализатор. Тогда в системе (1.15) имеется линейный интеграл — полная концентрация катализатора.

КАЧЕСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЫКНОВЕННЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ

Здесь мы кратко рассмотрим стандартный набор приемов для качественного исследования систем обыкновенных дифференциальных уравнений. Подробное изложение содержится в книгах Андронова и др. (1959, 1966, 1967), Арнольда (1971), Боголюбова и Митропольского (1963), Лефшеца (1961), Понтрягина (1965).

Эти приемы обычно используются в редуцированной системе, полученной в результате применения метода КСК. Однако часть из них используется и при выполнении самой асимптотической процедуры.

Поведение реальной системы и тем самым вид решений математической модели зависят от значений переменных x_j и параметров α_k:

$$\dot{x}_i = f_i(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{a}). \tag{1.39}$$

В исходной химической системе (1.6) параметрами являются константы скорости элементарных реакций, которые зависят от температуры, давления и некоторых других величин. В системе быстрых переменных (1.15) параметрами также являются концентрации медленных переменных. Количество динамических (безразмерных) параметров, определяющих качественное поведение системы, обычно меньше, чем число физически различимых параметров.

Для полного описания системы используются фазовое пространство (x_j), динамическое пространство (x_j, t) и пространство параметров (α_k). Фиксируем все значения параметров, т. е. выберем точку в параметрическом пространстве. Тогда решения системы уравнений будут зависеть только от начальных условий. Однако для качественной теории представляют интерес не частные решения, а по возможности более полное описание поведения системы во всем динамическом пространстве. Эта общая качественная картина в основном зависит от значений, к которым стремятся решения при $t \to \infty$ или $t \to -\infty$. Эти асимптотические значения, естественно, не зависят от начальных условий. От начальных условий зависит лишь, к какому из этих значений будет стремиться решение. Простейшими и наиболее важными для нас асимптотическими решениями такого типа являются стационарные точки и предельные циклы. Физически наблюдаются только устойчивые решения, значение неустойчивых решений будет ясно из дальнейшего изложения.

Изучение поведения системы в параметрическом пространстве обнаруживает новый вид устойчивости — устойчивость по отношению к изменениям параметров. Система, общий динамический характер которой не изменяется при малых изменениях параметров, называется грубой. Негрубые системы образуют границы между различными типами грубых.

Рассмотрим схему исследования автономной системы обыкновенных дифференциальных уравнений.

Определение стационарных точек, т. е. решений системы уравнений

$$0 = f_i(x, \alpha), \qquad (1.40)$$

является первым шагом в исследовании систем (1.39). В частном случае, когда (1.39) описывает химическую систему, т. е. совпадает с (1.6), все стационарные точки заведомо находятся в конечной области фазового пространства. Вообще в любой задаче концентрационной кинетики переменные никогда не должны стремиться к бесконечно большим значениям. Однако в некоторых моделях открытых систем возникают бесконечно большие концентрации. Последнее означает, что модель неполна и в ней отсутствуют существенные реакции или переменные.

Определение характера особых точек является вторым шагом исследования. Для этого переходят к новым переменным — отклонениям от координат стационарной точки

$$u_i = x_i - x_i^0. \qquad (1.41)$$

Вблизи стационарной точки правые части уравнений (1.39) можно разложить в ряд Тейлора

$$\dot{u}_i = \left.\frac{\partial f_i}{\partial x_j}\right|_{x_m^0} \cdot u_j + \left.\frac{\partial^2 f_i}{\partial x_k \cdot \partial x_l}\right|_{x_m^0} \cdot u_k \cdot u_l + \ldots \qquad (1.42)$$

Поскольку вблизи x_i^0 $u_i \ll 1$, в большинстве случаев можно ограничиться исследованием линейной системы

$$\dot{u}_i = \left.\frac{\partial f_i}{\partial x_j}\right|_{x_m^0} \cdot u_j = a_{ij} \cdot u_j. \qquad (1.43)$$

В качественной теории это исследование сводится к определению собственных значений матрицы коэффициентов (1.43), т. е. к решению уравнения

$$| a_{ij} - \delta_{ij}\lambda | = 0. \qquad (1.44)$$

Наиболее простой и частый случай, когда все собственные значения λ_i различны и имеют отличные от нуля действительные части. В этом случае стационарная точка является грубой.

Вопрос об устойчивости особой точки решается просто, если все $Re\,\lambda_i \neq 0$. При этом используют следующие теоремы:

Теорема I (Ляпунова). Если все $Re\,\lambda_i < 0$, то стационарная точка асимптотически устойчива.

Теорема II. Если хотя бы одно $Re\,\lambda_i > 0$, то стационарная точка неустойчива.

Вопрос об устойчивости стационарной точки можно решить и иным путем — на основании критерия Гурвица, без непосредственного вычисления собственных значений. Запишем характеристическое уравнение (1.44) в виде

$$a_0\lambda^n + b_0\lambda^{n-1} + a_1\lambda^{n-2} + b_1\lambda^{n-3} + \ldots = 0, \tag{1.45}$$

где $a_0 = 1$.

Матрицей Гурвица называется матрица n-го порядка:

$$H = \begin{Vmatrix} b_0 & b_1 & b_2 \ldots b_{n-1} \\ a_0 & a_1 & a_2 \ldots a_{n-1} \\ 0 & b_0 & b_1 \ldots b_{n-2} \\ 0 & a_0 & a_1 \ldots a_{n-2} \\ 0 & 0 & b_0 \ldots \; b_{n-3} \\ \cdot & \cdot & \cdot \; \cdot \; \cdot \; \cdot \; \cdot \end{Vmatrix}. \tag{1.46}$$

Миноры матрицы H (от первого до n-го порядка), стоящие в ее левом верхнем углу, называются определителями Гурвица.

Критерий Гурвица. Для того чтобы все $Re\,\lambda_i < 0$, необходимым и достаточным условием является положительность всех определителей Гурвица.

Общее исследование характера особых точек системы (1.43) основано на приведении ее матрицы к Жордановой форме. В частном случае, когда все собственные значения этой матрицы различны, она приводится к диагональной форме (в комплексном представлении).

Ниже будет описан простейший и наиболее изученный случай системы второго порядка ($i = 1, 2$). В этом случае уравнение (1.44) можно записать в виде

$$\lambda^2 - \sigma\lambda + \Delta = 0, \tag{1.47}$$

где $\sigma = a_{11} + a_{22}$, $\Delta = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}$.
Тогда

$$\lambda_{1,2} = \frac{\sigma}{2} \pm \frac{1}{2}\sqrt{\sigma^2 - 4\Delta}. \tag{1.48}$$

Так же как динамические системы в целом, отдельные стационарные точки можно разделить на грубые и негрубые. В случае

системы второго порядка линейная часть уравнений (1.42) зависит от параметров σ и Δ. Если ни один из этих параметров не равен нулю, то качественная картина фазового пространства в окрестности стационарной точки зависит только от линейных членов и стационарная точка является грубой. При перемене знака σ или Δ топология фазового пространства в окрестности стационарной точки качественно меняется. При обращении одного или обоих параметров в нуль стационарная точка становится негрубой, и фазовый портрет зависит от нелинейных членов в (1.42).

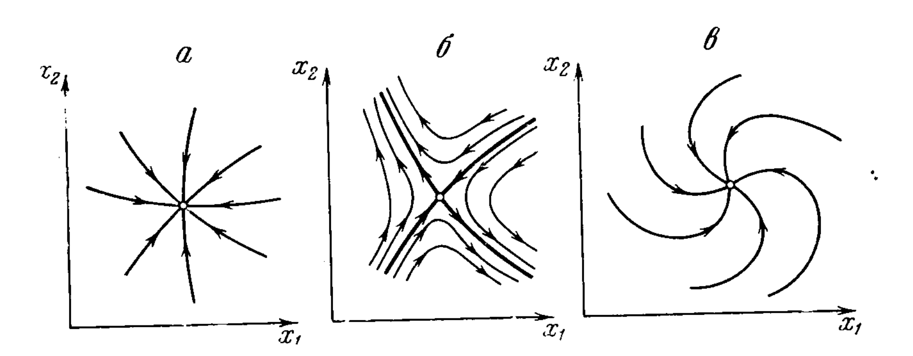


Рис. 2. Грубые особые точки

а — устойчивый узел; *б* — седло; *в* — устойчивый фокус

Рассмотрим сначала грубые положения равновесия. Имеются три типа:

1. Собственные значения λ_i — действительные, одного знака — стационарная точка типа «узел»

$$0 < \Delta < \frac{\sigma^2}{4}, \ \sigma \neq 0. \tag{1.49}$$

При $\sigma < 0$ узел устойчивый; при $\sigma > 0$ — неустойчивый. Фазовый портрет «узла» показан на рис. 2, *а*.

2. λ_i — действительные, разных знаков,— «седло»

$$\sigma \neq 0, \ \Delta < 0. \tag{1.50}$$

Фазовый портрет «седла» изображен на рис. 2,*б*. В этом случае через особую точку проходят только две интегральные кривые; составляющие их фазовые траектории называются сепаратрисами. Тангенсы угла наклона (τ) касательных к сепаратрисам в седловой точке определяются уравнением

$$a_{12}\tau^2 + (a_{11} - a_{22})\tau - a_{21} = 0, \tag{1.51}$$

3. λ_i — комплексные — «фокус» (рис. 2, *в*)

$$\sigma \neq 0, \ \Delta > \frac{\sigma^2}{4}. \tag{1.52}$$

При $\sigma < 0$ — устойчивый фокус, движение около стационарной точки носит характер затухающих колебаний. При $\sigma > 0$ — неустойчивый фокус — колебания нарастающей амплитуды.

При анализе взаимного расположения состояний равновесия полезна следующая теорема Пуанкаре: если система

$$\dot{x} = f(x, y), \qquad \dot{y} = g(x, y) \tag{1.53}$$

имеет только простые состояния равновесия и если изоклина $f(x, y) = 0$ не имеет особых точек, т. е. точек, в которых $\partial f/\partial x$ и $\partial f/\partial y$ одновременно обращаются в нуль, то на этой изоклине состояния равновесия с $\Delta > 0$ чередуются с состояниями равновесия с $\Delta < 0$. То же относится и к изоклине $g(x, y) = 0$.

Рассмотрим негрубые особые точки.

1. «Сложный фокус»:

$$\sigma = 0, \qquad \Delta > 0. \tag{1.54}$$

В линейной системе (1.43) при выполнении условий (1.54) фазовые траектории замкнуты (эллипсы) и особая точка носит название «центр». В общем нелинейном случае (1.42) фазовые траектории при условии (1.54) являются плотно намотанными спиралями так же, как и в случае $\sigma/\Delta \to 0$. Эта особая точка называется «сложным фокусом». Характер поведения интегральных кривых вблизи ее зависит от старших членов разложения (1.42). Теория сложного фокуса изложена в книгах Андронова и др. (1959, 1967). Здесь мы дадим грубое качественное описание.

Фазовые траектории представляют собой плотные спирали, поэтому удобно перейти к полярным координатам

$$u_1 = \rho \cdot \cos\varphi, \qquad u_2 = \rho \cdot \sin\varphi. \tag{1.55}$$

Тогда система (1.42) примет вид

$$\dot{\rho} = a\rho + f' \cdot \cos\varphi + g' \cdot \sin\varphi, \qquad \dot{\varphi} = b + \frac{1}{\rho}(g' \cdot \cos\varphi - f' \cdot \sin\varphi), \tag{1.56}$$

где f' и g' — полиномы относительно $\rho \cdot \sin\varphi$ и $\rho \cdot \cos\varphi$,

$$a = -\frac{\sigma}{2}, \qquad b = \frac{1}{2}\sqrt{\sigma^2 - 4\Delta}. \tag{1.57}$$

Считая изменения ρ за один оборот спирали малыми, можно произвести усреднение правых частей уравнений по фазе φ. В результате получим уравнение для среднего радиуса фазовой траектории:

$$\frac{dr}{d\varphi} = \alpha_1 r + \alpha_3 r^3 + \alpha_5 r^5 + \ldots . \tag{1.58}$$

Теперь на основании уравнения (1.58) можно дать общее определение фокуса: особая точка называется m-кратным фокусом ($m = (j - 1)/2$), если $\alpha_j \neq 0$, а $\alpha_i = 0$ при $i < j$.

Случай $j = 1$ отвечает простому фокусу, который является грубой особой точкой. Если $j \geqslant 3$, то имеем сложный фокус. Если все $\alpha_i = 0$, то особая точка — «центр». Центр проявляется в консервативной системе. В этом случае все фазовые траектории, окружающие особую точку,— замкнутые (рис. 3).

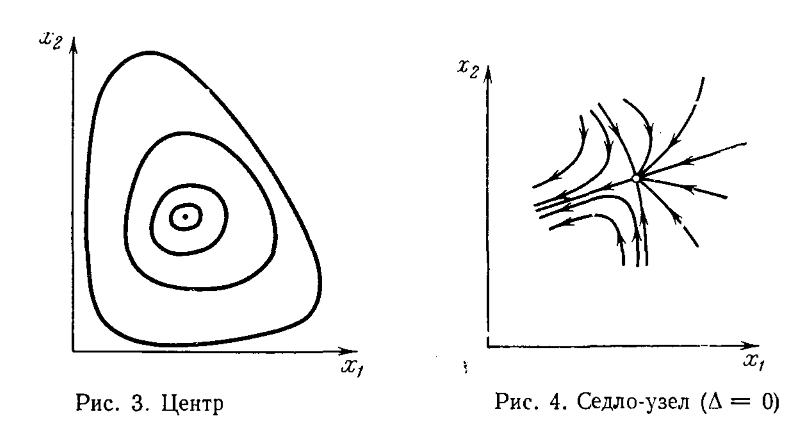


Рис. 3. Центр

Рис. 4. Седло-узел ($\Delta = 0$)

Ниже будет показано, что сложный фокус непосредственно связан с появлением в системе предельных циклов, т. е. автоколебаний.

2. Сложная особая точка появляется, когда

$$\Delta = 0, \quad \sigma \neq 0. \tag{1.59}$$

В этом случае одно из собственных значений обращается в нуль, а кривые $f(x, y) = 0$, $g(x, y) = 0$ имеют точку касания. Следовательно, при изменении параметра такая особая точка может распасться на несколько грубых особых точек.

Фазовый портрет особой точки с $\Delta = 0$, называемой «седло-узел», показан на рис. 4.

Если

$$\Delta = 0 \text{ и } \sigma = 0, \tag{1.60}$$

то оба собственных значения обращаются в нуль. К этому максимально вырожденному случаю относятся наиболее сложные варианты особых точек. Фазовый портрет одной из них показан на рис. 5 (Андронов и др., 1966).

Определение особых траекторий является третьим этапом исследования. Мы продолжим обзор, по-прежнему ограничиваясь си-

стемами уравнений второго порядка. В этом случае основными особыми траекториями являются сепаратрисы седел и предельные циклы.

1. Сепаратрисы седел (1.51) разбивают все фазовое пространство системы на отдельные ячейки. Сепаратрисы, выходящие из седла, могут оканчиваться: а) в узле или фокусе; б) в другом седле или в том же седле — это негрубые случаи; в) уходить на бесконечность (в случае систем второго порядка поведение траекторий на бесконечности может быть изучено с помощью преобразования Пуанкаре), (Андронов и др., 1959, 1966); г) наматываться на предельный цикл.

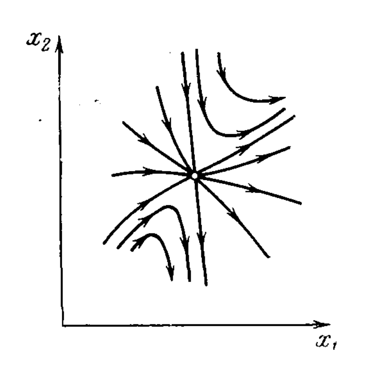


Рис. 5. Сложная особая точка ($\Delta = \sigma = 0$)

Рис. 6. Устойчивый предельный цикл

Для сепаратрис, входящих в седло, осуществляются те же варианты, но направление движения обратное.

Если в системе отсутствуют предельные циклы, то знание всех особых точек позволяет качественно провести все сепаратрисы и тем самым определить характер движения в системе.

Предельные циклы. Замкнутая траектория, к которой асимптотически приближаются при $t \to \infty$ все фазовые траектории, находящиеся в окрестности этой кривой, называется устойчивым предельным циклом (рис. 6). Устойчивые предельные циклы являются математическими образами автоколебаний.

Если фазовые траектории сматываются с предельного цикла, т. е. стремятся к нему при $t \to -\infty$, то цикл называется неустойчивым. Кроме того, могут осуществляться негрубые образования — полуустойчивые циклы. В этом случае траектории извне (изнутри) цикла приближаются к нему, а изнутри (извне) — удаляются. При изменении параметров полуустойчивые циклы могут распадаться на устойчивые и неустойчивые. Приведем без доказательства несколько основных теорем о предельных циклах.

Т е о р е м а I. Внутри замкнутой траектории системы (в частности, внутри предельного цикла) находится, по крайней мере одна особая точка типа узла, или фокуса.

Т е о р е м а II. Если внутри замкнутой траектории более одной особой точки, то число особых точек типа узла (фокуса) всегда на единицу больше числа седел.

Т е о р е м а III. Если в системе имеется единственная и неустойчивая особая точка типа узла (фокуса) и если бесконечность неустойчива (существует окружность радиуса R с центром в начале

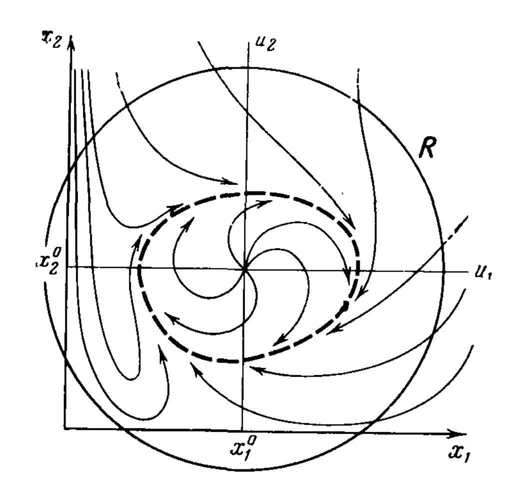


Рис. 7. Доказательство существования предельного цикла

Объяснение в тексте

координат, такая, что все фазовые траектории пересекают ее по направлению внутрь), то существует по крайней мере один устойчивый предельный цикл.

Доказательство первых двух теорем связано с введением индекса Пуанкаре (Андронов и др., 1959). Доказательство последней теоремы основано на том факте, что фазовые траектории не могут пересекаться. Рис. 7 иллюстрирует это положение. Кривая, пересекающая все фазовые траектории и не касающаяся их, называется кривой без контакта. На рис. 7 окружность R — цикл без контакта. Обнаружение предельных циклов это — основная задача в теории колебаний. Однако не существует общих аналитических методов для ее решения. Следует отметить, что если при исследовании особых точек системы обнаруживаются центры, которые при изменении параметров превращаются в неустойчивые фокусы, то вероятность существования в этой системе предельных циклов весьма велика.

Бифуркации (Андронов и др., 1959, 1967). Во многих случаях динамическая система содержит изменяемые параметры. Как уже

говорилось, система называется грубой, если малые изменения параметров не изменяют качественной картины фазовых траекторий системы. Значения параметров, при которых происходят качественные изменения, называются бифуркационными. При этих значениях параметров система является негрубой. В системе второго порядка, зависящей от двух параметров, наиболее важные линии бифуркации следующие: $\Delta = 0$ и $\sigma = 0$. На линии $\Delta = 0$, $\sigma \neq 0$ в системе существует сложная особая точка, которая при сдвиге в сторону от этой линии или распадается на несколько простых особых точек, или исчезает.

Рождение предельного цикла из сложного фокуса. При переходе через линию $\sigma = 0$, $\Delta > 0$ устойчивый фокус переходит в неустойчивый. При этом от него может отделиться предельный цикл. В этом случае при $\sigma \to 0$ радиус предельного цикла также стремится к нулю. Иначе говоря, при переходе через $\sigma = 0$ сложный фокус может распасться на простой фокус и предельные циклы. Число предельных циклов, отделяющихся от сложного фокуса, равно его кратности. В случае однократного фокуса характер возникающего предельного цикла зависит от знака α_3 в (1.58). Формула для вычисления α_3 и таблица, показывающая характер возникающего предельного цикла, приведены в приложении II.

Бифуркации могут быть не связаны с изменением характера особых точек. Например, бифуркациями являются рождение предельного цикла из петли сепаратрисы (т. е. сепаратрисы выходящей и входящей в одно и то же седло) или распад полуустойчивого предельного цикла на устойчивый и неустойчивый.

С увеличением порядка системы дифференциальных уравнений трудности исследования очень быстро растут. Исследование характера грубых особых точек не представляет принципиальных затруднений, но объем вычислений сильно увеличивается. Число особых точек также возрастает. Например, в системе третьего порядка имеется пять топологически различных типов грубых особых точек по сравнению с тремя в системе второго порядка.

Кроме особых траекторий в системах высшего порядка появляются особые поверхности. Качественное исследование в некоторой степени возможно лишь для систем третьего, но не более высокого порядка.

СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ КИНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОНЦЕНТРАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ

1. Составить схему реакций.
2. По схеме выписать систему дифференциальных уравнений, пользуясь кинетическим законом действующих масс.
3. Перейти к безразмерным переменным и параметрам, стараясь

по возможности уменьшить число параметров. Нормировать переменные. Выделить малые параметры [1].

4. Выделить все линейно независимые линейные интегралы системы и, пользуясь ими, понизить порядок системы.

5. Произвести разделение переменных на быстрые и медленные. Исследовать устойчивость стационарных состояний системы быстрых переменных. Используя метод квазистационарных концентраций, исключить быстрые переменные.

6. Исследовать полученную асимптотическую модель. Определить стационарные точки. Исследовать характер особых точек в линейном приближении. Определить наличие негрубых (вырожденных) особых точек.

7. Если асимптотическая система второго порядка, то можно произвести ее полное качественное исследование.

8. На основании качественного исследования выбрать параметры для численного исследования модели. Произвести численные расчеты для определения динамического поведения модели и сравнения его с экспериментальными данными.

Для нас наиболее интересным будет обнаружение в модели предельных циклов или нескольких стационарных состояний. Иллюстрации к этой схеме читатель найдет в главе 3, где приведен достаточно представительный набор математических моделей концентрационных систем со сложным поведением.

Приложение I
Устойчивость положения равновесия линейной системы

Согласно теореме Гершгорина (Беллман, 1969; Гантмахер, 1967) все собственные значения линейной системы расположены на комплексной плоскости внутри кругов с радиусами, равными $\sum_{i\neq j} a_{ij}$, и центрами в a_{ii}.

Рассмотрим линейную систему быстрых переменных

$$\dot{c}_i = a_{ij} c_j, \tag{1.61}$$

где $a_{ij} = \alpha_i^j$ или $a_{ij} = \beta_i^{kj} c_k$ (c_k — медленные переменные, а α_i^j и β_i^{kl} имеют тот же смысл, что и в уравнениях (1.6)). Пусть в системе (1.61) нет разветвлений, т. е. реакций типа (1.38). Тогда в силу (1.6a, b, c) имеет место

$$-a_{ii} \geqslant \sum_{i\neq j} a_{ij}, \qquad a_{ii} \leqslant 0. \tag{1.62}$$

Неравенства (1.62) означают, что все собственные значения лежат в левой полуплоскости, т. е. имеют отрицательные действительные части. Таким образом, *при отсутствии разветвлений положение равновесия линейной системы устойчиво.*

[1] В этой схеме мы рассматриваем только сравнительно простой случай, когда после введения безразмерных переменных и нормировки все параметры делятся на два класса: порядка единицы и порядка $\varepsilon \ll 1$. Случаи, когда имеется более двух временных масштабов, будут обсуждаться в следующей главе.

Приложение II

Рождение предельного цикла из сложного фокуса

(Баутин, 1949; Андронов и др., 1959, 1967).

Пусть правые части системы уравнений зависят от параметра λ, т. е.

$$\dot{x} = f(x, y, \lambda), \qquad \dot{y} = g(x, y, \lambda). \tag{1.63}$$

Разложение (1.42) в окрестности особой точки имеет вид

$$\begin{aligned} \dot{u} &= au + bv + P_2(u, v) + P_3(u, v) + \ldots, \\ \dot{v} &= cu + dv + Q_2(u, v) + Q_3(u, v) + \ldots, \end{aligned} \tag{1.64}$$

где

$$\begin{aligned} P_2 &= a_{20}u^2 + a_{11}uv + a_{02}v^2, \\ P_3 &= a_{30}u^3 + a_{21}u^2v + a_{12}uv^2 + a_{03}v^3, \\ Q_2 &= b_{20}u^2 + b_{11}uv + b_{02}v^2, \\ Q_3 &= b_{30}u^3 + b_{21}u^2v + b_{12}uv^3 + b_{03}v^3, \\ &\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots \end{aligned} \tag{1.65}$$

Здесь коэффициенты $a, b, c, d, a_{ik}, b_{ik}$, зависят от λ. Параметры σ и Δ для (1.64) определяются соотношениями $\sigma = a + d$, $\Delta = ad - bc$. Если при $\lambda = \lambda_0$ $\sigma = 0$, а $\Delta > 0$, то (1.63) имеет сложный фокус. Поведение системы при переходе параметра через значение λ_0 зависит от коэффициентов уравнения (1.58). Коэффициент α_1 с точностью до постоянного множителя равен σ. Если $\sigma = 0$, то коэффициент α_3 с точностью до постоянного множителя равен

$$\begin{aligned} \alpha_3 = &-\frac{1}{b\Delta^{3/2}}\{[ac(a_{11}^2 + a_{11}b_{02} + a_{02}b_{11}) + \\ &+ ab(b_{11}^2 + a_{20}b_{11} + a_{11}b_{20}) + c^2(a_{11}a_{02} + 2a_{02}b_{02}) - \\ &- 2ac(b_{02}^2 - a_{20}a_{02}) - 2ab(a_{20}^2 - b_{20}b_{02}) - \\ &- b^2(2a_{20}b_{20} + b_{11}b_{20}) + (bc - 2a^2)(b_{11}b_{02} - a_{11}a_{20})] - \\ &- (a^2 + bc)[3(cb_{03} - ba_{30}) + 2a(a_{21} + b_{12}) + \\ &+ (ca_{12} - bb_{21})]\}. \end{aligned} \tag{1.66}$$

Если при $\lambda = \lambda_0$ $\sigma = 0$, а $\alpha_3 \neq 0$, то при переходе через λ_0 фокус меняет устойчивость и от него отделяется единственный предельный цикл. Устойчивость этого цикла зависит от знаков $\sigma' = \partial\sigma/\partial\lambda$ и α_3 в точке λ_0. Все возможные варианты приведены ниже.

	$\lambda<\lambda_0$	$\lambda>\lambda_0$
$\alpha_3(\lambda_0)<0$ $\sigma'(\lambda_0)>0$	Фокус устойчив, цикла нет	Фокус неустойчив, цикл устойчив
$\alpha_3(\lambda_0)<0$ $\sigma'(\lambda_0)<0$	Фокус неустойчив, цикл устойчив	Фокус устойчив, цикла нет
$\alpha_3(\lambda_0)>0$ $\sigma'(\lambda_0)>0$	Фокус устойчив, цикл неустойчив	Фокус неустойчив, цикла нет
$\alpha_3(\lambda_0)>0$ $\sigma'(\lambda_0)<0$	Фокус неустойчив, цикла нет	Фокус устойчив, цикл неустойчив

ГЛАВА ВТОРАЯ

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ КИНЕТИКИ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ РЕАКЦИЙ И ЕЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ

ОСУЩЕСТВИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИОННЫХ КОЛЕБАНИЙ В ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

В этом параграфе будет показано, с одной стороны, что в окрестности положения термодинамического равновесия невозможны никакие колебания, т. е. приближение к этому состоянию происходит монотонно; с другой — что в неравновесной системе может наблюдаться любое сложное поведение концентраций во времени.

Осуществимость концентрационных колебаний в закрытой гомогенной химической системе отрицалась многими исследователями на основании термодинамических соображений (Rappoport, 1952; Shear, 1967; Shaw, Pritchard, 1968). Рядом авторов было установлено, что вблизи положения термодинамического равновесия невозможны никакие колебания (Jost, 1947; Hearon, 1953, 1963; Wei, Prater, 1962). Пригожин (1960) обобщил этот результат, показав, что колебания невозможны и вблизи стационарного состояния открытой системы, если это состояние близко к равновесному, т. е. если выполняются соотношения Онзагера. В то же время на отдельных примерах было продемонстрировано, что в системе, достаточно далекой от состояния термодинамического равновесия, могут возникать концентрационные колебания (Lefever et al., 1967; Glansdorff, Prigogine, 1971).

Докажем, что *вблизи положения термодинамического равновесия колебания невозможны*. Для этого достаточно показать, что все собственные значения характеристической матрицы действительны. Сделаем это, опираясь на принцип детального баланса, согласно которому в положении термодинамического равновесия каждая элементарная реакция находится в независимом от других реакций равновесии.

Как сказано выше, мы считаем элементарными только моно- и бимолекулярные реакции:

$$C_i \rightleftarrows C_j, \quad C_i \rightleftarrows C_k + C_l,$$
$$C_i + C_j \rightleftarrows C_k + C_l. \tag{2.1}$$

Для них, согласно принципу детального равновесия, должны

выполняться следующие равенства:

$$\begin{aligned} &\alpha_j^i c_i^0 = \alpha_i^j c_j^0, && \beta_k^{ij} c_i^0 c_j^0 = \beta_i^{kl} c_k^0 c_l^0, \\ &\alpha_k^i c_i^0 = \beta_i^{lk} c_l^0 c_k^0, && \beta_k^{ij} c_i^0 c_j^0 = \beta_j^{kl} c_k^0 c_l^0, \\ &\alpha_l^i c_i^0 = \beta_i^{kl} c_k^0 c_l^0, && \beta_l^{ij} c_i^0 c_j^0 = \beta_i^{lk} c_l^0 c_k^0, \\ & && \beta_l^{ij} c_i^0 c_j^0 = \beta_j^{lk} c_l^0 c_k^0. \end{aligned} \tag{2.2}$$

Здесь c_i^0 — равновесные концентрации; α_i^j и β_i^{kl} — константы скорости соответствующих реакций. Линеаризуя химическую систему (1.6)

$$\frac{dc_i}{dt} = \alpha_i^j c_j + \beta_i^{kl} c_k c_l$$

в окрестности положения термодинамического равновесия, получим:

$$\dot{u}_i = \gamma_i^j u_j, \tag{2.3}$$

где $u_i = c_i - c_i^0$, $\gamma_i^j = \alpha_i^j + \beta_i^{jk} c_k^0$. Нужно доказать, что все собственные значения матрицы

$$\Gamma = \| \gamma_i^j \| \tag{2.4}$$

действительны.

Для доказательства используем следующие свойства матриц: 1) собственные значения симметричной матрицы действительны; 2) если выполняется равенство

$$A = P^{-1} B P, \tag{2.5}$$

где P — произвольная неособая матрица ($PP^{-1} = I$, I — единичная матрица), то матрицы A и B подобны и имеют одинаковые собственные значения (Гантмахер, 1967; Беллман, 1969).

Введем диагональные матрицы:

$$\begin{aligned} &D = \| \delta_{ij} c_j^0 \|, && D^{-1} = \left\| \frac{\delta_{ij}}{c_i^0} \right\|, \\ &D^{\frac{1}{2}} = \| \delta_{ij} \sqrt{c_i^0} \|, && D^{-\frac{1}{2}} = \left\| \frac{\delta_{ij}}{\sqrt{c_i^0}} \right\|. \end{aligned} \tag{2.6}$$

Матрица

$$S = \Gamma D = S^T \tag{2.7}$$

симметрична, так как из (2.2) следует

$$\gamma_i^j c_j^0 = \gamma_j^i c_i^0. \tag{2.8}$$

Выполним некоторые преобразования, используя введенные матрицы:

$$D^{-\frac{1}{2}}\Gamma D^{\frac{1}{2}} = D^{-\frac{1}{2}}(SD^{-1})D^{\frac{1}{2}} = D^{-\frac{1}{2}}SD^{-\frac{1}{2}}; \qquad (2.9)$$

$$\left(D^{-\frac{1}{2}}SD^{-\frac{1}{2}}\right)^T = \left(D^{-\frac{1}{2}}\right)^T S^T \left(D^{-\frac{1}{2}}\right)^T = D^{-\frac{1}{2}}SD^{-\frac{1}{2}}.$$

Таким образом, матрица Г подобна симметричной матрице $D^{-\frac{1}{2}}SD^{-\frac{1}{2}}$, что и требовалось доказать.

Теорема Корзухина об осуществимости сложного поведения химической системы (Корзухин, 1967а, б, 1969).

В результате применения метода квазистационарных концентраций (КСК) в правых частях уравнений появляются достаточно сложные функции

$$\dot{c}_i = f_i(\mathbf{c}), \qquad (2.10)$$

получающиеся при $\varepsilon = 0$ из уравнений (1.6). Это наводит на мысль, что обращением метода КСК можно для любой заданной системы обыкновенных дифференциальных уравнений построить систему (1.6), которая будет асимптотически сводиться к заданной.

Опираясь на это соображение, Корзухин доказал, что в закрытой гомогенной химической системе (1.6), подчиняющейся всем условиям (1.6а, b, c, d), концентрации части соединений могут изменяться любым заранее заданным образом в течение конечного отрезка времени. При этом рассматривалась сильно неравновесная система, в которой не учитывались обратные реакции (Корзухин, 1967).

Можно считать, что система дифференциальных уравнений произвольного порядка, имеющая в правых частях произвольные полиномы

$$\dot{x}_i = A_i(\boldsymbol{x}), \qquad (2.11)$$

может описать практически любое поведение x_i во времени. Поскольку нас интересуют концентрационные системы, мы будем рассматривать только положительный конус фазового пространства ($x_i \geqslant 0$).

Итак, нужно доказать, что для любой системы (2.11) существует система типа (1.6), подчиняющаяся ограничениям (1.6 a, b, c, d), в которой поведение части переменных (концентраций) будет совпадать с поведением переменных x_i.

Доказательство теоремы состоит в прямом построении «химической» системы типа (1.6), которая асимптотически сводится к (2.11). Построение химической системы проводится в несколько этапов:

1) строятся цепи реакций, включающие новые переменные и формально описывающие каждый член полинома;

2) вводятся дополнительные переменные, обеспечивающие выполнение условий (1.6 b, c, d);

3) вводятся резервуарные переменные, обеспечивающие выполнение закона сохранения массы (1.6a), и тем самым система делается закрытой.

Мы не будем проводить это построение в общем виде, так как оно очень громоздко, а ограничимся лишь рассмотрением примеров.

Пример 1. Химическая расшифровка одного члена полинома:

$$\dot{x}_1 = \ldots - kx_3x_5^2 + \ldots . \tag{2.12}$$

1. Напишем систему уравнений, используя обозначения, принятые в работе Корзухина (1967a):

$$\begin{aligned} \dot{n}_1 &= -an_1w, \\ \dot{w} &= -an_1w + az_1n_3, \\ \dot{z}_1 &= -az_1n_3 + av_1 - az_1 + az_2n_5, \\ \dot{v}_1 &= az_1n_3 - av_1, \\ \dot{z}_2 &= -az_2n_5 + av_2 - az_2 + kn_5, \\ \dot{v}_2 &= az_2n_5 - av_2. \end{aligned} \tag{2.13}$$

Если формально положить

$$\dot{w} = \dot{z}_i = \dot{v}_i = 0, \tag{2.14}$$

то (2.13) перейдет в

$$\dot{n}_1 = -kn_3n_5^2. \tag{2.15}$$

Системе (2.13) соответствует схема реакции:

$n_1 + w \to,$	(2.16a)	$z_2 + n_5 \to z_1 + v_2,$	(2.16e)
$z_1 + n_3 \to w + v_1,$	(2.16b)	$v_2 \to z_2,$	(2.16f)
$v_1 \to z_1,$	(2.16c)	$z_2 \to,$	(2.16g)
$z_1 \to,$	(2.16d)	$n_5 \to z_2.$	(2.16h)

2. В полной системе, включающей все x^i, для выполнения условий (1.6 b, c, d) нужно ввести в уравнения для $\dot{n}_i$ все новые члены, включающие n_i, т. е. члены az_in_j и kn_5 должны быть введены в уравнения для $\dot{n}_3$ и $\dot{n}_5$. При этом на каждое n_i необходимо ввести еще одну дополнительную переменную (см. пример II).

3. Для того чтобы сделать систему закрытой, введем резервуарные переменные. Обратим внимание на то, что z_1 и v_1 — две формы катализатора реакции $n_3 \to w$, а z_2 и v_2 — катализаторы реакции $n_5 \to z_1$. Если реакции (2.16 b, c, e, f) представляют собой изомерные превращения, то число вводимых резервуарных переменных будет

минимально и схема будет иметь простейший вид:

$$\begin{array}{ll} n_1 + w \to R_1, & z_2 + n_5 \to z_1 + v_2, \\ z_1 + n_3 \to w + v_1, & v_2 \to z_2, \\ v_1 \to z_1, & z_2 \to R_3, \\ z_1 \to R_2, & n_5 \to z_2. \end{array} \qquad (2.17)$$

Аналогично примеру I выписываются реакции для каждого члена полиномов $A_i(x)$. В итоге получается система уравнений типа (1.6), удовлетворяющая условиям (1.6 a, b, c, d). Эта система зависит от параметра $\alpha = 1/\varepsilon$. При $\alpha \to \infty$ решения этой системы для переменных n_i асимптотически стремятся к решениям исходной системы (2.11).

Теорема Корзухина. Пусть дана система уравнений

$$\dot{x}_i = A_i(\boldsymbol{x}), \qquad (2.11)$$

где $A_i(\boldsymbol{x})$ — произвольные полиномы. Существует система уравнений

$$\dot{n}_i = f_i(\boldsymbol{n}, \boldsymbol{m}, \varepsilon), \qquad \dot{m}_{ik} = \frac{1}{\varepsilon} g_{ik}(\boldsymbol{n}, \boldsymbol{m}, \varepsilon), \qquad (2.18)$$

являющаяся частным случаем (1.6) и удовлетворяющая (1.6a, b, c, d), такая, что $x_i(t) = n_i(t) + o(\varepsilon)$ при $\varepsilon \to 0$ и $t > t_1 > 0$, $x_i(o) = n_i(o)$, $a < x_i(t) < b$, $m_{ik}(o) \sim \varepsilon$, где t_1, a, b — произвольные положительные постоянные, не зависящие от ε.

Выше рассмотрены системы, в которых не учитывались обратные реакции. Распространим теорему Корзухина на обратимые системы реакций. Сделаем все стадии в системе (2.18) обратимыми, дополнив ее членами с произвольно малыми постоянными константами скоростей. Система (2.18) перейдет в систему

$$\dot{n}_i = f_i(\boldsymbol{n}, \boldsymbol{m}, \varepsilon) + \varepsilon_1 \psi_i(\boldsymbol{n}, \boldsymbol{m}, \varepsilon),$$
$$\dot{m}_{ik} = \frac{1}{\varepsilon} g_{ik}(\boldsymbol{n}, \boldsymbol{m}, \varepsilon) + \varepsilon_1 \varphi_{ik}(\boldsymbol{n}, \boldsymbol{m}, \varepsilon). \qquad (2.19)$$

В силу теоремы о непрерывной зависимости решений от параметра и теоремы Корзухина решения системы (2.19) стремятся к решениям системы (2.11) при $\varepsilon \to 0$, $\varepsilon_1 \to 0$ и соответствующем выборе начальных условий. Система (2.19), в которой все стадии обратимы, автоматически имеет положение равновесия, удовлетворяющее принципу детального баланса.

Таким образом, в гомогенной химической замкнутой системе, в которой выполняются все законы сохранения, КЗДМ и имеется положение термодинамического равновесия, удовлетворяющее принципу детального баланса, можно осуществить произвольное, зара-

нее заданное поведение концентраций части соединений (в частности, стабильные автоколебания) в течение конечного отрезка времени любой наперед заданной длительности.

Общность этого утверждения ограничивается в реальной системе конечной плотностью вещества, поскольку мы не можем создать гомогенную систему, состоящую из произвольного числа компонент с произвольными концентрациями.

Пример II (Корзухин, 1969). Построим химическую систему, имитирующую линейный осциллятор

$$\ddot{x} + x = 0. \tag{2.20}$$

Сместим положение равновесия в положительный квадрант фазовой плоскости

$$\dot{x}_1 = x_2 - 1, \qquad \dot{x}_2 = -x_1 + 1. \tag{2.21}$$

1. Система (2.21) содержит две реакции распада нулевого порядка ($-x_1$; -1). Избавляясь от них, перейдем к системе

$$\begin{aligned} \dot{n}_1 &= n_2 - \alpha n_1 m_1, \\ \dot{n}_2 &= -\alpha n_2 m_2 + 1, \\ \dot{m}_1 &= -\alpha n_1 m_1 + 1, \\ \dot{m}_2 &= -\alpha n_2 m_2 + n_1. \end{aligned} \tag{2.22}$$

2. Выполнение условий (1.6 b, c, d) требует введения еще двух переменных:

$$\begin{aligned} &\dot{n}_1 = n_2 - \alpha n_1 m_1 - n_1 + \beta m_3, && \dot{n}_2 = -\alpha n_2 m_2 + 1 - n_2 + \beta m_4, \\ &\dot{m}_1 = -\alpha n_1 m_1 + 1, && \dot{m}_2 = -\alpha n_2 m_2 + n_1, \\ &\dot{m}_3 = n_1 - \beta m_3, && \dot{m}_4 = n_2 - \beta m_4. \end{aligned} \tag{2.23}$$

3. Для выполнения закона сохранения массы (1.6a) нужно ввести резервуарные переменные, в частности $\beta = \alpha R$. Полная схема реакций, имитирующая линейный осциллятор (2.20), имеет вид:

$$\begin{aligned} &\mathrm{n}_1 + \mathrm{m}_1 \xrightarrow{\alpha} \mathrm{P}_1, && \mathrm{n}_2 + \mathrm{m}_2 \xrightarrow{\alpha} \mathrm{P}_2, \\ &\mathrm{R}_1 \rightarrow \mathrm{m}_1, && \mathrm{R}_2 \rightarrow \mathrm{m}_2, \\ &\mathrm{n}_1 \rightarrow \mathrm{m}_2 + \mathrm{m}_3, && \mathrm{n}_2 \rightarrow \mathrm{n}_1 + \mathrm{m}_4, \\ &\mathrm{m}_3 + \mathrm{R}_3 \xrightarrow{\alpha} \mathrm{n}_1, && \mathrm{m}_4 + \mathrm{R}_4 \xrightarrow{\alpha} \mathrm{n}_2. \end{aligned} \tag{2.24}$$

Эта схема может быть дополнена обратными реакциями с произвольно малыми скоростями. Тогда в течение конечного отрезка времени произвольной длительности поведение концентраций в не-

обратимой и обратимой системах будет неотличимо, если начальные условия одинаковы и $P_i(0)=0$. Решения $n_i(t)$ систем (2.22—2.24) стремятся к решениям $x_i(t)$ системы (2.21) при $\alpha\to\infty$.

ОБ ОРГАНИЗАЦИИ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ

Временные и концентрационные масштабы. Теорема Корзухина показывает, что сложным поведением обладают системы, содержащие три существенно различных масштаба времени, т. е. системы, состоящие из основных (n_i), быстрых (u_j) и резервуарных (R_k) переменных:

$$\dot{R}_k=\varepsilon\varphi_k(\boldsymbol{R},\boldsymbol{n},\boldsymbol{u}),$$
$$\dot{n}_i=f_i(\boldsymbol{R},\boldsymbol{n},\boldsymbol{u}),$$
$$\dot{u}_j=\frac{1}{\varepsilon}\psi_j(\boldsymbol{R},\boldsymbol{n},\boldsymbol{u}). \quad (2.25)$$

В соответствии с временными масштабами обычно находятся и концентрационные:

$$u_j\ll n_i\ll R_k. \quad (2.26)$$

При исследовании системы (2.25) на отрезках времени порядка основного маштаба (в колебательных системах естественной единицей измерения времени является период колебаний) полагают

$$\dot{R}=0, \quad (2.27)$$

что эквивалентно рассмотрению открытой системы, а быстрые переменные u_j исключают методом КСК.

При исследовании переходных процессов на интервале времени $0<t<\varepsilon$ переменные u_j следует рассматривать как основные, а n_i — как резервуарные.

При изучении эволюции системы ($t\gg 1$) основными переменными будут R_k, а быстрыми — n_i.

Реальные системы, как правило, содержат более трех временных масштабов. При исследовании такие системы обычно неформальным путем разбивают на подсистемы, содержащие не более трех масштабов. Эти подсистемы могут перекрываться: быстрые переменные одной подсистемы могут быть основными или медленными переменными другой.

Гетерогенные системы идеального перемешивания. Выше были приведены гомогенные системы идеального перемешивания (1.6). Рассмотрим простейшую гетерогенную систему, состоящую из отсеков с идеальным перемешиванием, разделенных пассивными мембранами:

$$\dot{c}_i^n=\alpha_{ij}\dot{c}_j^n+\alpha_{iml}c_m^nc_l^n+\frac{1}{V_n}D_i^{pn}S^{pn}(c_i^p-c_i^n), \quad (2.28)$$

здесь V_n — объем n-го отсека; S^{pn} — площадь мембраны, разделяющей отсеки p и n; D_i^{pn} — коэффициент проницаемости мембраны; α_{ij} и α_{iml} — константы скорости моно- и бимолекулярных реакций.

Легко увидеть, что в системе (2.28) снимается часть ограничений, присущих гомогенной системе (1.6): во-первых, можно увеличить число динамических переменных, не увеличивая количества химически различных соединений; во-вторых, снимается ограничение равенства модулей коэффициентов, так как в них входит множитель S^{pn}/V_n; в-третьих, снимается ограничение, связанное с конечной плотностью вещества.

В системе (2.28) можно неограниченно увеличивать число переменных и легко создавать резервуары, используя два связанных отсека с резко неравными объемами. Отсюда понятно, почему в гетерогенных системах сложные типы концентрационного поведения встречаются гораздо чаще, чем в гомогенных.

Возникновение мембран в ходе биологической эволюции резко усложнило концентрационное поведение биохимических систем, и это, в свою очередь, было одной из причин выживания систем, состоявших из многих отсеков.

Эволюционное происхождение иерархии. Теорема Корзухина выше была использована для доказательства возможности сложной динамики в гомогенной системе. Однако первоначально эта теорема была предложена как основание для одного из методов моделирования реально существующих сложных систем. Ее алгоритм может быть применен для непосредственного построения модели, т. е. для решения экстремальной задачи — минимизации среднеквадратичного отклонения теоретических значений от экспериментальных. Алгоритм Корзухина заключается в том, что каждый член полинома (в некотором смысле каждая особенность кинетики) рассматривается как отдельная сложная реакция, которая развертывается в независимую цепь элементарных реакций. Этот алгоритм весьма неэкономен по числу переменных, но предельно экономен по перебору вариантов и тем самым — по затрате времени. Можно полагать, что в ходе эволюции усложнение происходило примерно тем же путем.

Рассмотрим концентрационную систему c_i (или популяцию таких систем), погруженную в концентрационную же среду c_{i0},

$$\dot{c}_i = \alpha_{ij} c_j + \beta_{iml} c_m c_l + \gamma_i (c_{i0} - c_i). \tag{2.29}$$

Поскольку процессы размножения и гибели систем обычно занимают малый отрезок времени по сравнению с временем эволюции, можно считать, что система и среда находятся в стационарном состоянии: $c_i^0 = f_i\ (\alpha, \beta, \gamma, c_{i0})$. Система и среда достаточно сложны, т. е. содержат большое число переменных. Сильное отклонение c_i от c_i^0 приводит систему к гибели.

Представим теперь, что в силу каких-то причин концентрации в среде изменяются: $c_{i0} \rightarrow c'_{i0}$. Вследствие этого устойчивая система также изменяет часть своих концентраций, удерживая существенные переменные около их исходных значений. Из-за нелинейности (бимолекулярных реакций) это регулирование может быть достаточно эффективным в некотором диапазоне. Однако за пределами этого диапазона требуется уже введение новых реакций, т. е. изменение α, β или γ.

Вероятность одновременного сильного изменения нескольких параметров c_{i0} весьма мала — обычно на некотором отрезке времени может сильно измениться только один параметр, другие же при этом меняются мало. Таким образом, нужно стабилизировать одну переменную c_i, непосредственно связанную с сильно изменившимися c_{i0}, по возможности не влияя на другие c_i.

α и β входят в несколько уравнений, поэтому желаемый результат проще всего достигается либо изменением γ, либо введением новых ранее отсутствовавших α или β, т. е. новых специализированных реакций, в которых участвует только одно из ранее присутствовавших соединений. Это значит, что появятся новые переменные.

Таким образом, усложнение происходит путем увеличения числа переменных, причем число связей, т. е. химических реакций, растет примерно пропорционально числу элементов, в то время как полное число возможных связей равно квадрату числа элементов. Отсюда следует, что:

1. Одна из причин иерархической организации сложных систем — это их эволюционное происхождение.

2. Более древние элементы в среднем должны участвовать в большем числе реакций. Это соображение может оказаться полезным при установлении этапов биохимической эволюции.

Отметим, что точно такие же соображения лежат в основе принципа Долло, утверждающего, что эволюционный процесс необратим.

В заключение стоит подчеркнуть эволюционную роль полимеров, на которую обычно не обращают внимания. В реациях низкомолекулярных соединений α и β могут изменяться только очень сильно при переходе от одного соединения к другому, что затрудняет регулирование. В реакциях полимеров замена или добавление одного мономерного звена может вызвать очень небольшое изменение константы скорости, обеспечивая плавную эволюцию.

РАЗЛИЧНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ РЕАЛИЗАЦИИ ОДНОЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Значение различных масштабов времени в концентрационной системе, отличие закрытой и открытой систем, роль катализаторов и другие вопросы могут быть рассмотрены при разностороннем анализе одного простого примера.

Рассмотрим автоколебательную модель Селькова (1968):

$$\dot{x} = k_1 - k_2 x y^2, \qquad \dot{y} = k_2 x y^2 - k_3 y. \tag{2.30}$$

Система (2.30) имеет единственное положение равновесия:

$$x_0 = \frac{k_3^2}{k_1 k_2}, \qquad y_0 = \frac{k_1}{k_3}, \tag{2.31}$$

которое становится неустойчивым, когда

$$\frac{k_3^3}{k_1^2 k_2} = \alpha > 1.$$

При этом возникает предельный цикл.

Система (2.30) является асимптотической моделью концентрационных систем разного типа. Одна из них, удовлетворяющая определению (1.6 a, b, c, d), приведена ниже:

$$\begin{gathered} \mathrm{R_1} \xrightarrow{k_1} \mathrm{X}, \quad \mathrm{X} + \mathrm{U_1} \xrightarrow{\mu} \mathrm{U_2} \xrightarrow{\mu} \mathrm{U_1} + \mathrm{Y}, \quad \mathrm{Y} + \mathrm{R_2} \xrightarrow{k_3} \mathrm{R_3}, \\ \mathrm{Y} + \mathrm{Y} \underset{\mu}{\overset{k_2}{\rightleftarrows}} \mathrm{U_1}. \end{gathered} \tag{2.32}$$

Здесь $\mathrm{U_1}$ является катализатором реакции $\mathrm{X} \to \mathrm{Y}$. Схеме (2.32) соответствует следующая система уравнений:

$$\begin{aligned} &\dot{x} = k_1 R_1 - \mu u_1 x, && \dot{u}_2 = \mu u_1 x - \mu u_2, \\ &\dot{y} = \mu u_2 - 2k_2 y^2 + 2\mu u_1 - k_3 R_2 y, && \dot{R}_1 = -k_1 R_1, \\ &\dot{u}_1 = -\mu u_1 x + \mu u_2 + k_2 y^2 - \mu u_1, && \dot{R}_2 = -k_3 R_2 y, \\ & && \dot{R}_3 = k_3 R_2 y. \end{aligned} \tag{2.33}$$

Если константы μ много больше k_1, k_2 и k_3, то с помощью метода КСК (2.33) можно свести к системе

$$\begin{aligned} &\dot{x} = k_1 R_1 - k_2 x y^2, && \dot{R}_1 = -k_1 R_1, \\ &\dot{y} = k_2 x y^2 - k_3 R_2 y, && \dot{R}_2 = -k_3 R_2 y, \\ & && \dot{R}_3 = k_3 R_2 y. \end{aligned} \tag{2.34}$$

Эта система имеет два линейных интеграла:

$$R_1 - R_2 + x + y = c_1, \qquad R_2 + R_3 = c_2. \tag{2.35}$$

Выберем следующие начальные условия:

$$R_1 = R_1^0, \quad R_2 = R_2^0, \quad R_3 = 0, \quad x = 0, \quad y = 0. \tag{2.36}$$

Тогда

$$c_1 = R_1^0 - R_2^0, \qquad c_2 = R_2^0. \tag{2.37}$$

При $c_1 > 0$ система (2.34) имеет устойчивое положение равновесия:

$$R_{10} = 0, \quad x_0 = 0, \quad y_0 = R_1^0 - R_2^0, \quad R_{20} = 0, \quad R_{30} = R_2^0, \tag{2.38}$$

а при $c_1 < 0$ —

$$R_{10} = 0, \quad x_0 = 0, \quad y_0 = 0, \quad R_{20} = R_2^0 - R_1^0, \quad R_{30} = R_1^0. \tag{2.39}$$

Уравнениям (2.34) соответствует схема реакций:

$$R_1 \xrightarrow{k_1} x \xrightarrow{k_2} 3y \ (+2y), \qquad y + R_2 \xrightarrow{k} R_3 \tag{2.40}$$

Система (2.34) переходит в систему (2.30), если считать R_1 и R_2 постоянными. Такой переход справедлив, если расход R_1 и R_2 за один период колебаний (T), определенный из системы (2.30), мал по сравнению с R_1 и R_2. Рассмотрим, например, R_1. В этом случае относительный расход за период

$$\frac{\Delta R_1}{R_1} = \frac{k_1}{R_1}\int_t^{t+T} R_1 dt \simeq k_1 T \ll 1. \tag{2.41}$$

Если ограничиться случаем малых колебаний:

$$\alpha = 1, \tag{2.42}$$

то

$$x_0 = y_0, \quad T = 2\pi k_3. \tag{2.43}$$

Здесь удобно перейти к естественному масштабу процесса, т. е. за единицу измерения времени принять период колебаний T, а за единицу измерения концентраций — среднюю концентрацию основных переменных ($x_0 = y_0$). Тогда все коэффициенты в уравнениях станут равными единице, и мы получим

$$x' \simeq y' \simeq x_0' = y_0' = 1, \qquad T = 1. \tag{2.44}$$

Отсюда с учетом (2.41)

$$k_1 \ll 1, \ R_1 \gg 1. \tag{2.45}$$

Такой же результат получается и для R_2.

Следовательно, чтобы в закрытой системе (2.34) существовал квазистационарный режим, необходимо выполнение условий

$$R_1 \gg x, \ R_1 \gg y, \ R_2 \gg x, \ R_2 \gg y. \tag{2.46}$$

Если эти условия соблюдены, то в системе (2.34) выделяются «резервуарные» переменные, расходом которых за характерное время процесса (в данном случае T) можно пренебречь. Полное пренебрежение расходом резервуарных переменных приводит к асимптотическому случаю стационарной (открытой) системы.

В исходной системе (2.33) имеются три различных масштаба времени. Это обстоятельство становится особенно наглядным, если в дополнение к приведенной выше замене масштаба времени, сделать замену $v_i = \mu u_i$. В этом случае величины быстрых переменных тоже станут порядка единицы и система (2.33) примет вид

$$\begin{aligned} \dot{R}_i &= \varepsilon f_i(\boldsymbol{R}, \boldsymbol{x}), \\ \dot{x}_i &= \varphi_i(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{v}) + \varepsilon f_i(\boldsymbol{R}, \boldsymbol{x}), \\ \dot{v}_i &= \frac{1}{\varepsilon} \psi_i(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{v}). \end{aligned} \tag{2.47}$$

Здесь x и y обозначены как x_i и принято, что $k_i \simeq 1/\mu = \varepsilon \ll 1$.

Таким образом, имеются три группы переменных: основные — изменяющиеся с характерным временем процесса T; медленные, изменением которых за время T можно пренебречь; и быстрые, которые за время εT выходят на траектории, являющиеся «алгебраическими» функциями основных переменных. Если ε стремится к нулю и одновременно $R_i \to \infty$, то получим

$$R_i = c_i, \quad \dot{x}_i = g(\boldsymbol{R}, \boldsymbol{x}, \boldsymbol{v}), \quad 0 = \varphi(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{v}), \tag{2.48}$$

т. е. систему

$$\dot{x}_i = g(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{c}). \tag{2.49}$$

В системе (2.30), получающейся из (2.34) при пренебрежении расходом резервуарных переменных R_i, могут существовать как затухающие, так и незатухающие колебания.

Определим характер эволюции закрытой системы (2.34). Пока выполняются условия (2.46), можно изучать эволюцию (2.34), анализируя поведение (2.30) при различных значениях параметра $\alpha = k_3^3 R_2^3 / k_1^2 R_1^2 k_2$. Рассмотрим два случая.

$$1. \ R_2^0 \gg R_1^0, \quad (k_3 R_2^0)^3 < (k_1 R_1^0)^2 \quad (\text{пусть } k_2 = 1), \quad k_1 > k_3. \tag{2.50}$$

Если в начале реакции $x^0 \neq x_0$ или $y^0 \neq y_0$, то в системе будут наблюдаться затухающие колебания при всех $\alpha^* < \alpha < 1$ (α^* — граничное значение, отделяющее узел от фокуса), в результате ко-

торых система придет в стационарное состояние (x_0, y_0). Из условия (2.50) следует, что R_1 уменьшается быстрее, чем R_2 (расходом R_2 в данном случае можно пренебречь). Поэтому α будет возрастать и в некоторый момент станет больше единицы. Тогда в системе возникнут незатухающие колебания. В дальнейшем амплитуда и период автоколебаний будут постепенно увеличиваться по мере уменьшения R_1. В конечном итоге система придет в устойчивое состояние (2.39). Таким образом, эволюция и прекращение колебаний в результате исчерпания резервуара могут не иметь ничего общего с обычным затуханием колебаний.

2. Обратный случай:

$$R_1^0 \gg R_2^0, \qquad k_3 > k_1, \qquad \alpha > 1. \tag{2.51}$$

Пусть $x^0 \simeq x_0$, $y^0 \simeq y_0$; тогда в системе будут наблюдаться нарастающие колебания, в результате которых система выйдет на предельный цикл (режим автоколебаний). В результате уменьшения R_2 (расходом R_1 можно пренебречь) α уменьшается. Амплитуда автоколебаний плавно падает до нуля.

Часто говорят, что в закрытой системе невозможны автоколебания, а возможны лишь затухающие колебания. Вышеприведенные примеры показывают, что это утверждение основано на отсутствии четкого разделения процессов, протекающих в разных масштабах времени.

Для дальнейшего обсуждения удобно перейти к упрощенному варианту схемы (2.32)

$$\begin{aligned} &\mathrm{R_1} \xrightarrow{k_1} \mathrm{x}, \\ &\qquad \mathrm{x} + \mathrm{u_1} \xrightarrow{\mu} \mathrm{u_2} \xrightarrow{\mu} \mathrm{u_1} + \mathrm{y}, \\ &\qquad\qquad\qquad\qquad \mathrm{y} \xrightarrow{k_3} \mathrm{R_3}, \\ &2\mathrm{y} \underset{\mu}{\overset{k_2}{\rightleftarrows}} \mathrm{u_1}, \end{aligned} \tag{2.52}$$

которая при исключении быстрых процессов образования и распада каталитического комплекса переходит в схему

$$\mathrm{R_1} \xrightarrow{K_1} \mathrm{x} \xrightarrow[\;2\mathrm{y}\;]{K_2} 3\mathrm{y} \xrightarrow{K_3} \mathrm{R_3} \tag{2.53}$$

В этой схеме выполняются все законы сохранения, если $\mathrm{R_1}$, x, y, и $\mathrm{R_3}$ являются изомерами. Схеме (2.53) отвечает система уравнений

$$\begin{aligned} \dot{x} &= k_1R_1 - k_2xy^2, & \dot{R}_1 &= -k_1R_1, \\ \dot{y} &= k_2xy^2 - k_3y, & \dot{R}_3 &= k_3y, \end{aligned} \tag{2.54}$$

которая имеет линейный интеграл

$$R_1 + x + y + R_3 = c \tag{2.55}$$

и устойчивое положение равновесия

$$R_{10} = x_0 = y_0 = 0, \quad R_{30} = c. \tag{2.56}$$

Эволюция системы (2.54) протекает так же, как и системы (2.34), при условии (2.50).

Введением катализатора первой стадии можно стабилизировать систему, так что ее поведение будет слабо зависеть от расхода R_1 в широких пределах

$$R_1 \xrightarrow{E} x \xrightarrow[2y]{\kappa_2} 3y \xrightarrow{\kappa_3} R_3 \tag{2.57}$$

Полная схема реакции имеет вид

$$\begin{gathered} R_1 + e_1 \xrightarrow{\kappa_1} e_2 \xrightarrow{\kappa'} x + e_1 \\ x \xrightarrow[2y]{\kappa_2} 3y \xrightarrow{\kappa_3} R_3 \\ e_1 + e_2 = E \end{gathered} \tag{2.58}$$

Если $E/R_1 \simeq \varepsilon \ll 1$, то схеме (2.58) соответствует система уравнений

$$\begin{aligned} \dot{R}_1 &= -\frac{k_1 k_1' R_1 E}{k_1 R_1 + k_1'}, \qquad \dot{x} = \frac{k_1 k_1' R_1 E}{k_1 R_1 + k_1'} - k_2 x y^2, \\ \dot{y} &= k_2 x y^2 - k_3 y, \qquad \dot{R}_3 = k_3 y. \end{aligned} \tag{2.59}$$

При $k_1'/k_1 R \ll 1$ система (2.59) переходит в

$$\dot{R}_1 = -k_1' E, \ \dot{x} = k_1' E - k_2 x y^2, \ \dot{y} = k_2 x y^2 - k_3 y, \ \dot{R}_3 = k_3 y. \tag{2.60}$$

До сих пор мы рассматривали необратимые реакции. Введем в схему (2.53) обратные реакции

$$R_1 \underset{\delta_1}{\overset{\kappa_1}{\rightleftarrows}} x \underset{\delta_2,\ 2y}{\overset{2y,\ \kappa_2}{\rightleftarrows}} 3y \underset{\delta_3}{\overset{\kappa_3}{\rightleftarrows}} R_3 \tag{2.61}$$

Этой схеме отвечает система уравнений:

$$\dot{x} = k_1R_1 - \delta_1 x - k_2xy^2 + \delta_2 y^3, \qquad \dot{R}_1 = -k_1R_1 + \delta_1 x,$$
$$\dot{y} = k_2xy^2 - \delta_2 y^3 - k_3 y + \delta_3 R_3, \qquad \dot{R}_3 = k_3 y - \delta_3 R_3. \tag{2.62}$$

Система (2.62) имеет устойчивую стационарную точку, удовлетворяющую принципу детального баланса (положение термодинамического равновесия). Эта стационарная точка определяется из условий

$$R_{10} = \frac{\delta_1\delta_2\delta_3R_3}{k_1k_2k_3}, \qquad x_0 = \frac{\delta_2\delta_3R_3}{k_2k_3}, \qquad y_0 = \frac{\delta_3R_3}{k_3},$$
$$R_{10} + x_0 + y_0 + R_{30} = c. \tag{2.63}$$

При $\delta_i \to 0$ это положение равновесия переходит в (2.56). Если δ_i и R_3 малы, то поведение системы такое же, как системы (2.30), т. е., если закрытая обратимая система далека от положения термодинамического равновесия, то ее поведение совпадает с поведением открытой необратимой системы.

Рассмотренные выше варианты модели (2.30) описывали гомогенные системы идеального перемешивания, а коэффициенты в уравнениях представляли собой константы скорости химических реакций. Однако те же схемы могут быть моделями и гетерогенных систем идеального перемешивания. Например, модель (2.62) может описывать систему из трех последовательных резервуаров, соединенных двумя полупроницаемыми перегородками: одна перегородка пропускает только x, другая только y. Тогда R_1 обозначает концентрацию x в левом резервуаре, а R_3 — концентрацию y в правом резервуаре. Реакция (2.64) протекает в среднем резервуаре.

$$x + 2y \xrightarrow{k_2} 3y \tag{2.64}$$

Если реакция (2.64) идет при участии еще одного постоянного катализатора E, то модель (2.62) может описывать систему из двух резервуаров с перегородкой, непроницаемой для E и пропускающей x и y. В обоих случаях можно использовать модель (2.62), если считать, что внутри каждого резервуара имеется идеальное перемешивание и можно пренебречь толщиной разделяющих перегородок. При этом

$$k_1 = \delta_1 = d_1\frac{S}{V}, \quad k_3 = \delta_3 = d_3\frac{S}{V}, \tag{2.65}$$

где d_1 и d_3 — коэффициенты проницаемости перегородок; S — площадь контакта; V — объем реактора (рабочего резервуара). Таким образом, в этом случае коэффициенты в системе (2.62) зависят от геометрии системы.

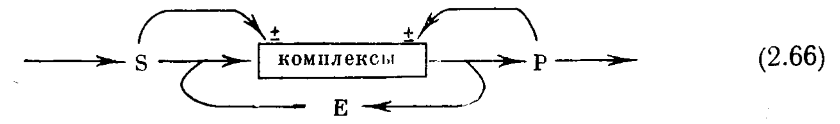
МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ

Приемлемой кинетической моделью концентрационной системы является реакционная схема, в которой представлены участвующие соединения, элементарные реакции между ними и константы скорости. По такой схеме может быть однозначно выписана эквивалентная модель — система уравнений типа (1.6). Однако построение таких моделей для сложных (например, автоколебательных) концентрационных систем представляет весьма трудную задачу, не решенную до конца пока ни в одном случае.

Часто встречаются более грубые модели, построенные из неэлементарных реакций или использующие экспериментально измеренные зависимости между концентрациями и скоростями реакций.

В настоящее время не существует общей схемы построения модели. Успех зависит от искусства, опыта и удачи исследователя. Ниже дан обзор частных приемов, используемых в ходе моделирования. В качестве иллюстрации рассматривается одноферментная односубстратная реакция, идущая в открытой системе.

Блок-схема включает участвующие соединения, известные и предполагаемые, пути их превращения и обратные связи. Моделирование практически всегда начинается с построения блок-схемы. Блок-схема односубстратной одноферментной реакции имеет вид.



Горизонтальные стрелки на схеме показывают путь превращения субстрата, нижние — образование простого фермент-субстратного комплекса и освобождение свободного фермента при его распаде. Верхние стрелки обозначают реакции образования комплексов с участием дополнительных молекул субстрата и продукта, причем плюс означает образование активного комплекса, превращающегося в продукт, а минус — неактивного комплекса. Блок-схеме (2.66) соответствует система уравнений второго порядка

$$\dot{S} = v_1 - v_2, \qquad \dot{P} = v_2 - v_3, \tag{2.67}$$

где v_1 — скорость поступления субстрата; v_2 — скорость ферментативной реакции; v_3 — скорость выведения продукта из системы; v_i — являются функциями S и P.

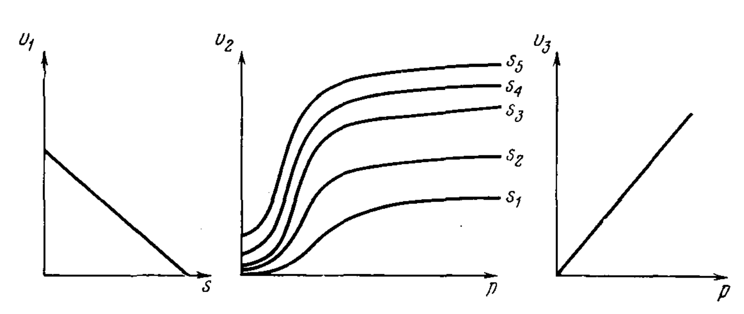
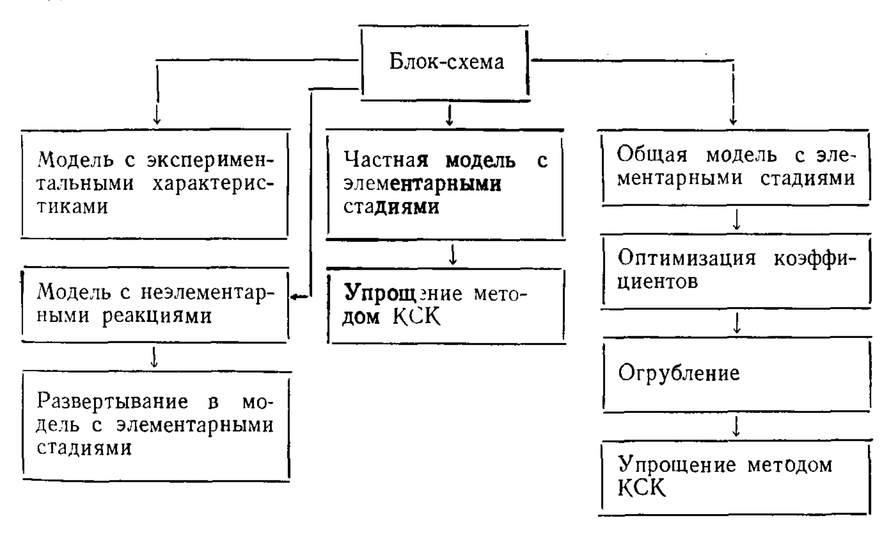


Рис. 8. Экспериментальные характеристики односубстратной одноферментной реакции

Дальнейшие пути развертывания блок-схемы в динамическую модель показаны на схеме.



Модель с экспериментальными характеристиками. В некоторых случаях возможно экспериментально измерить зависимости v_i от S и P. Эти зависимости могут быть представлены в виде таблиц или графиков (рис. 8). Используя графики, легко определить число стационарных состояний и их местоположение (рис. 9). Численные данные позволяют проанализировать характер особых точек и получить решения с помощью прямых вычислений. Фазовая плоскость, построенная по данным рис. 8, показана на рис. 10.

Модель с экспериментальными характеристиками позволяет определить динамические режимы, возможные при условиях, в которых были получены исходные данные. Несоответствие вычислен-

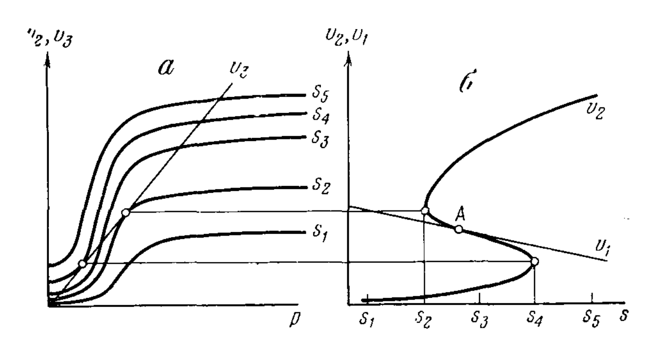


Рис. 9. Графическое определение положений равновесия системы (2.67)

а — *б* — построение v_2 (s) при условии $\dot{P} = v_2 - v_3 = 0$; *б* — определение положения равновесия (точка *A*) по уравнению $\dot{S} = v_1 - v_2 = 0$

ных и наблюдаемых величин сразу показывает, что в модель включены не все существенные связи или даже переменные. Однако такая модель обладает небольшой предсказательной силой.

Модель с неэлементарными реакциями. В ряде случаев экспериментальные зависимости удобно аппроксимировать выражениями, описывающими неэлементарные реакции, такие, как автокатализ или ингибирование. Кроме того, часто между блоками схемы имеются или предполагаются связи, конкретный вид которых неизвестен. Такие связи тоже удобно представлять в виде сложных реакций.

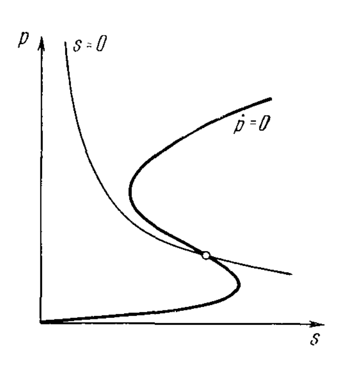


Рис. 10. Качественный вид фазовой плоскости системы (2.67), соответствующий данным рис. 8

Наиболее часто употребляются:

а) автокатализ n-го порядка (обычно первого или второго)

$$\dot{c}_i = kc_i^n; \tag{2.68}$$

б) ингибирование n-го порядка (чаще всего первого или второго)

$$\dot{c}_i = \frac{f(c_i, c_j)}{\alpha + c_j^n}; \tag{2.69}$$

в) автоингибирование

$$\dot{c}_i = \frac{f(c_i, c_j)}{\alpha + c_i^n}. \tag{2.70}$$

Более сложные варианты будут встречаться ниже в конкретных примерах.

Экспериментальные характеристики, приведенные на рис. 8, могут быть представлены в виде

$$1)\ v_1 = k_0 - k_1 S. \tag{2.71}$$

Это уравнение соответствует обратимой реакции первого порядка или диффузии через мембрану извне в предположении о бесконечно большом резервуаре $S_0 \rightleftarrows S$.

$$2)\ v_2 = \frac{k_2 S (1 + k_3 P^2)}{1 + k_4 S + k_5 S P^2}. \tag{2.72}$$

Уравнение (2.72) соответствует двум параллельным ферментативным реакциям, одна из которых простая, а другая квадратично активируется продуктом:

$$\begin{gathered} \mathrm{S + E \rightleftarrows SE \to P + E}, \qquad \mathrm{SE + 2P \rightleftarrows SP^2E \to EP^2 + P}, \\ \mathrm{E + 2P \rightleftarrows EP^2}. \end{gathered} \tag{2.73}$$

$$3)\ v_3 = -k_6 P. \tag{2.74}$$

Уравнение (2.74) описывает мономолекулярный распад P. Из написанных выше трех уравнений лишь уравнение (2.72) соответствует неэлементарной реакции, представленной на схеме (2.66) «черным ящиком».

Таким образом, в данном случае модель — это система уравнений:

$$\dot{S} = k_0 - k_1 S - \frac{k_2 S (1 + k_3 P^2)}{1 + k_4 S + k_5 S P^2}, \qquad \dot{P} = \frac{k_2 S (1 + k_3 P^2)}{1 + k_1 S + k_5 S P^2} - k_6 P. \tag{2.75}$$

Эта модель может быть исследована и сопоставлена с экспериментом. В случае качественного соответствия дальнейшая обработка модели может быть проведена двумя путями. Первый — оптимизация коэффициентов k_i для получения наилучшего количественного согласия с экспериментом. Второй — «расшифровка», т. е. развертывание модели в более полную систему из элементарных реакций и исследование этой новой модели (Жаботинский, Корзухин, 1967).

В случае неполного качественного соответствия модели типа (2.75) с экспериментом ее улучшение может быть достигнуто: 1) введением новых членов в правые части уравнений, т. е. учетом новых реакций; 2) повышением порядка системы, т. е. введением новых переменных; 3) повышением порядка путем развертывания в систему из элементарных реакций.

Модель из элементарных реакций может быть написана сразу же на основании блок-схемы и дополнительных соображений. Например, можно использовать уже приведенную схему (2.73). В ней реакции образования комплексов $\mathrm{SP^2E}$ и $\mathrm{EP^2}$ неэлементарны в смы-

сле определения (1.6). Однако они могут быть представлены в виде последовательности элементарных бимолекулярных реакций:

$$E + P \rightleftarrows EP; \quad EP + P \rightleftarrows EP^2.$$

Упростим схему (2.73), считая реакцию

$$E + 2P \underset{l_{-3}}{\overset{l_3}{\rightleftarrows}} EP^2 \tag{2.76}$$

очень быстрой, а $l_3/l_{-3} \ll 1$. Тогда схема (2.73) перейдет в

$$S + E \underset{l_{-1}}{\overset{l_1}{\rightleftarrows}} SE \overset{l_4}{\rightarrow} E + P, \qquad SE + 2P \underset{l_{-2}}{\overset{l_2}{\rightleftarrows}} SP^2E \overset{l_5}{\rightarrow} E + 3P. \tag{2.77}$$

Вычислим, согласно схеме (2.77), стационарную характеристику $v_2(S, P)$, аналогично выводу формулы (1.27)

$$v_2 = \frac{E_0 S \left(l_4 + \frac{l_5}{K'_m} P^2 \right)}{K_m + S + \frac{S + K_5}{K'_m} P^2}. \tag{2.78}$$

Здесь

$$K_m = \frac{l_{-1} + l_4}{l_1}, \qquad K'_m = \frac{l_{-2} + l_5}{l_2}, \qquad K_5 = \frac{l_5}{l_1}.$$

Характеристики типа (2.78) сравниваются с экспериментальными с целью оптимального подбора параметров K_i и l_i. Если удовлетворительного соответствия достичь не удается, то это значит, что схема (2.77) требует уточнения.

Дальнейшее исследование проводится с помощью динамической модели. Схеме (2.77) с учетом реакций (2.71) и (2.74) соответствует система уравнений

$$\begin{aligned}
\dot S &= -l_1 SE + l_{-1} u_1 + l_0 - l'_1 S,\\
\dot E &= -l_1 SE + (l_{-1} + l_4) u_1 + l_5 u_2,\\
\dot u_1 &= l_1 SE - (l_{-1} + l_4) u_1 - l_2 P^2 u_1 + l_{-2} u_2,\\
\dot u_2 &= l_2 P^2 u_1 - (l_{-2} + l_5) u_2,\\
\dot P &= l_4 u_1 - 2 l_2 P^2 u_1 + 2 l_{-2} u_2 + 3 l_5 u_2 - l_6 P.
\end{aligned} \tag{2.79}$$

Здесь $u_1 = [SE]$, $u_2 = [SEP^2]$, концентрации остальных веществ обозначены соответствующими курсивными буквами.

Систему (2.79 исследуют стандартным путем, используя безразмерные переменные и упрощая ее методом КСК. Введем

$$\sigma = \frac{S}{S_*}, \quad \rho = \frac{P}{P_*}, \quad x_1 = \frac{u_1}{E_0}, \quad x_2 = \frac{u_2}{E_0}, \quad \tau = l_1 E_0 t, \tag{2.80}$$

где $E_0 = E + u_1 + u_2$; S_* и P_* — максимальные значения S и P, пока неизвестные. Иногда в качестве S_* и P_* удобно выбрать стационарные значения S_0 и P_0 в системе (2.79). В результате замены переменных система (2.79) записывается в виде

$$\begin{aligned}
\dot{\sigma} &= -\sigma(1 - x_1 - x_2) + \frac{K_1}{S_*} x_1 + \frac{l_0}{l_1 E_0 S_*} - \frac{l_1'}{l_1 E_0} \sigma, \\
\varepsilon \dot{x}_1 &= \sigma(1 - x_1 - x_2) - \frac{K_m}{S_*} x_1 - \frac{K_2}{S_*} P_*^2 \rho^2 x_1 + \frac{K_{-2}}{S_*} x_2, \\
\varepsilon \dot{x}_2 &= \frac{K_2}{S_*} P_*^2 \rho^2 x_1 - \frac{K_{-2} + K_5}{S_*} x_2, \\
\dot{\rho} &= \frac{S_*}{P_*} \sigma(1 - x_1 - x_2) - \frac{l_6}{l_1 E_0} \rho,
\end{aligned} \tag{2.81}$$

где

$$K_1 = \frac{l_{-1}}{l_1}, \quad K_2 = \frac{l_2}{l_1}, \quad K_{-2} = \frac{l_{-2}}{l_1}, \quad K_5 = \frac{l_5}{l_1},$$
$$K_m = \frac{l_{-1} + l_4}{l_1}, \quad \varepsilon = \frac{E_0}{S_*}. \tag{2.82}$$

Для применения метода КСК нужно, чтобы $\varepsilon \ll 1$ и правые части уравнений имели главные члены ~ 1. Анализ применимости метода КСК проводится так же, как и при исследовании системы (1.21).

Система быстрых переменных линейна относительно x_i и имеет устойчивое положение равновесия. Соответствующая асимптотическая система, написанная в исходных переменных S и P, имеет вид

$$\begin{aligned}
\dot{S} &= l_0 - l_1' S - \frac{E_0 S \left(l_4 + \frac{l_5}{K_m'} P^2 \right)}{K_m + S + \frac{S + K_5}{K_m'} P^2}, \\
\dot{P} &= \frac{E_0 S \left(l_4 + \frac{l_5}{K_m'} P^2 \right)}{K_m + S + \frac{S + K_5}{K_m'} P^2} - l_6 P.
\end{aligned} \tag{2.83}$$

Для качественного исследования системы (2.83) ее удобно записать в таких безразмерных переменных, чтобы максимально уменьшить число варьируемых параметров. Если в системе (2.83) все параметры могут изменяться, то удобно ввести замену переменных

$$\sigma = \frac{S}{K_m}, \quad \rho = \sqrt{\frac{l_5 E_0}{K_m' l_0}} \cdot P, \quad \tau = \frac{l_0}{K_m} t.$$

Тогда систему (2.83) можно записать в виде

$$\dot{\sigma} = 1 - \alpha_1\sigma - \frac{\sigma(\alpha_2 + \rho^2)}{1 + \sigma + \alpha_4(\alpha_3 + \sigma)\rho^2},$$
$$\dot{\rho} = \alpha_5 \frac{\sigma(\alpha_2 + \rho^2)}{1 + \sigma + \alpha_4(\alpha_3 + \sigma)\rho^2} - \alpha_6\rho, \tag{2.84}$$

где

$$\alpha_1 = \frac{l_1' K_m}{l_0}, \quad \alpha_2 = \frac{l_4 E_0}{l_0}, \quad \alpha_3 = \frac{K_5}{K_m}, \quad \alpha_4 = \frac{l_0}{E_0 l_5},$$
$$\alpha_5 = K_m \sqrt{\frac{l_5 E_0}{K_m' l_0}}, \quad \alpha_6 = \frac{l_6 K_m}{l_0}.$$

Модель с «избыточным» числом элементарных реакций. Вместо схемы (2.77) можно сразу написать схему, учитывающую гораздо большее число возможных промежуточных соединений, например:

$$\begin{aligned}
&S + E \rightleftarrows SE \rightleftarrows EP,\\
&SE + P \rightleftarrows SEP \rightleftarrows EP^2,\\
&SEP + P \rightleftarrows SEP^2 \rightleftarrows EP^3,\\
&E + P \rightleftarrows EP,\\
&EP + P \rightleftarrows EP^2,\\
&EP + S \rightleftarrows SEP,\\
&EP^2 + S \rightleftarrows SEP^2,\\
&EP^3 \rightarrow EP^2 + P.
\end{aligned} \tag{2.85}$$

Соответствующую систему дифференциальных уравнений мы не будем выписывать ввиду ее громоздкости.

При исследовании такой модели первым шагом является оптимизация коэффициентов уравнений путем сравнения расчетных данных с экспериментальными. Эта процедура может быть эффективно выполнена только для стационарных режимов. Следующий шаг — огрубление. Если в результате оптимизации некоторые члены окажутся малосущественными, их можно отбросить. Дальнейшее исследование проводится как в предыдущем случае.

Все рассмотренные выше модели принадлежали к одному типу — это были системы обыкновенных дифференциальных уравнений. В ряде случаев в качестве моделей могут быть с успехом использованы уравнения с запаздывающим аргументом и интегральные уравнения.

ГЛАВА ТРЕТЬЯ

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ КОНЦЕНТРАЦИОННЫХ КОЛЕБАТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ

Выше было показано, что теорема Корзухина дает алгоритм, с помощью которого в принципе можно построить химическую систему, обладающую любым наперед заданным динамическим поведением. В этой главе мы подойдем к задаче с другой стороны — приведем простейшие схемы реакций, дающие автоколебания. Будут также рассмотрены кипп-реле и триггеры.

СИСТЕМЫ ЛОТКА

Математическое моделирование концентрационных колебательных систем началось с работы Лотка (Lotka, 1910), в которой рассматривалась система:

$$A \longrightarrow X \longrightarrow Y \longrightarrow \qquad (3.1)$$

Здесь имеется резервуар A, линейное превращение A в X, автокаталитическое превращение X в Y и линейная убыль Y. Эта модель была применена Лотка для описания как химических, так и экологических систем. Лотка рассматривал открытую систему, т. е. с самого начала пренебрегал расходом A и не учитывал конечных продуктов превращения Y. Кроме того, он описывал автокатализ как элементарную реакцию. Эти допущения приводят к следующей системе уравнений

$$\dot{x} = k_0A - k_1xy, \quad \dot{y} = k_2xy - k_3y. \qquad (3.2)$$

В простейшем случае $k_2 = k_1$. Члены k_0A и k_3y могут описывать как химические реакции, так и линейные транспортные процессы в открытой системе.

Введем новые безразмерные переменные:

$$u = \frac{k_2}{k_3}x, \qquad v = \frac{k_1k_3}{k_0k_2A}y, \qquad \tau = k_3t. \qquad (3.3)$$

Тогда (3.2) можно записать в виде

$$\dot{u} = \alpha\,(1 - uv), \qquad \dot{v} = uv - v, \qquad (3.4)$$

где

$$\alpha = \frac{k_0 k_2 A}{k_3^2}.$$

Таким образом, качественное поведение системы (3.2) целиком зависит от одного параметра α.

У системы (3.4) единственное положение равновесия

$$u_0 = v_0 = 1, \tag{3.5}$$

вблизи которого собственные значения характеристического уравнения соответствующей линейной системы имеют вид

$$\lambda_{1,2} = \frac{\alpha \pm \sqrt{\alpha(\alpha - 4)}}{2}. \tag{3.6}$$

При $\alpha < 4$ в системе возможны затухающие колебания около положения равновесия (3.5). При $\alpha \to 0$ затухание будет сколь угодно малым, а частота колебаний будет определяться выражением

$$\omega = \sqrt{k_0 k_2 A}. \tag{3.7}$$

Следующая модель, изученная Лотка (Lotka, 1920) и позже независимо Вольтерра (Volterra, 1931), содержит две последовательные автокаталитические реакции [1]

$$A \longrightarrow X \longrightarrow Y \longrightarrow \tag{3.8}$$

Предполагая относительно схемы (3.8) то же, что и для схемы (3.1), Лотка и Вольтерра получили следующую систему уравнений

$$\dot{x} = k_1 A x - k_2 xy, \quad \dot{y} = k_3 xy - k_4 y. \tag{3.9}$$

Ниже мы рассмотрим более подробные схемы взаимодействий, удовлетворяющие законам сохранения, которые сводятся к системе (3.9).

После введения безразмерных переменных

$$u = \frac{k_3}{k_4} x, \; v = \frac{k_2}{k_1 A} y \text{ и } \tau = k_4 t \tag{3.10}$$

система (3.9) запишется в виде

$$\dot{u} = \alpha(u - uv); \quad \dot{v} = uv - v, \tag{3.11}$$

[1] Эта модель широко известна в экологии под названием «жертва-хищник». Например: A — удельное количество травы, запас которой считается неисчерпаемым; X — плотность популяции травоядных; Y — плотность популяции хищников.

где

$$\alpha = \frac{k_1 A}{k_4}.$$

Уравнение на фазовой плоскости имеет вид

$$\frac{du}{dv} = \alpha \frac{u(1-v)}{v(1-u)}. \quad (3.12)$$

Оно легко интегрируется

$$e^{-(u+\alpha v)} \cdot u \cdot v^{\alpha} = C. \quad (3.13)$$

Фазовые траектории, описываемые уравнением (3.13) и лежащие в первом квадранте фазовой плоскости, замкнуты (рис. 11). Особая точка ($u_0 = v_0 = 1$) является центром. Начало координат — седло. Оси координат — также интегральные кривые системы (3.11).

Система (3.9) консервативна и в силу этого негруба. Она может рассматриваться как предельный случай более сложных цепей реакций. Эти «развернутые» модели уже являются грубыми и описывают как затухающие, так и незатухающие колебания (Корзухин, Жаботинский, 1965).

В основе системы (3.9) лежит линейный автокатализ:

$$\dot{u} = ku. \quad (3.14)$$

Рис. 11. Фазовый портрет модели Лотка — Вольтерра (3.11)

Реакция (3.14) может быть представлена как предельный случай разветвленной цепной реакции

$$A + X_1 \xrightarrow{k_1'} X_2, \qquad B + X_2 \xrightarrow{k_2'} 2X_1. \quad (3.15)$$

Этой схеме соответствует система уравнений

$$\dot{x}_1 = -k_1 x_1 + 2k_2 x_2, \qquad \dot{x}_2 = k_1 x_1 - k_2 x_2, \quad (3.16)$$

где $k_1 = k_1' A$, $k_2 = k_2' B$,

мы считаем, что «резервуары» А и В бесконечно большие.

При $k_2/k_1 = \varepsilon \ll 1$ система (3.16) перейдет в

$$\dot{x}_2 = k_2 x_2, \quad x_1 = (2k_2/k_1) \cdot x_2, \quad (3.17)$$

а при $k_1/k_2 = \varepsilon \ll 1$

$$\dot{x}_1 = k_1 x_1, \qquad x_2 = \frac{k_1}{k_2} x_1. \tag{3.18}$$

С экологической точки зрения реакции (3.15) представляют собой одну из возможных схем размножения делением. Размножение без гибели родительской особи может быть представлено схемой

$$X_1 \xrightarrow{k_1} X_2, \quad A + X_2 \xrightarrow{k_2'} X_3, \quad B + X_3 \xrightarrow{k_3'} X_1 + X_2 \tag{3.19}$$

с учетом гибели (распада) X_2

$$X_2 \xrightarrow{k_4} C. \tag{3.20}$$

Схеме (3.19) соответствует следующая система уравнений:

$$\dot{x}_1 = -k_1 x_1 + k_3 x_3, \qquad \dot{x}_2 = k_1 x_1 - k_2 x_2 + k_3 x_3 - k_4 x_2,$$
$$\dot{x}_3 = k_2 x_2 - k_3 x_3. \tag{3.21}$$

Здесь также $\dot{A} = \dot{B} = 0$, $k_2 = k_2' A$, $k_3 = k_3' B$.
При $k_1 \simeq k_2$ и $k_2 / k_3 \to 0$ система (3.21) переходит в

$$\dot{x}_1 = -k_1 x_1 + k_2 x_2, \qquad \dot{x}_2 = k_1 x_1 - k_4 x_2. \tag{3.22}$$

Система (3.22) аналогична системе (3.16) с той только разницей, что здесь коэффициент размножения k_2/k_4 может быть любым. Две системы типа (3.16) или (3.22) могут быть связаны между собой различными способами; например, один из вариантов связи двух систем типа (3.16):

$$\dot{x}_1 = -k_1 x_1 + 2k_2 x_2 - k_3 x_1 x_3, \qquad \dot{x}_2 = k_1 x_1 - k_2 x_2, \tag{3.23}$$
$$\dot{x}_3 = -k_3 x_1 x_3 + 2k_4 x_4 - k_5 x_3, \qquad \dot{x}_4 = k_3 x_1 x_3 - k_4 x_4.$$

Этой системе уравнений соответствует схема:

$$A + X_1 \xrightarrow{k_1'} X_2, \qquad B + X_2 \xrightarrow{k_2'} 2X_1, \qquad X_1 + X_3 \xrightarrow{k_3} X_4,$$
$$C + X_4 \xrightarrow{k_4'} 2X_3, \qquad X_3 \xrightarrow{k_5},$$
$$k_1 = k_1' A, \quad k_2 = k_2' B, \quad k_4 = k_4' C. \tag{3.24}$$

При написании (3.23) предполагается, что система открыта:

$\dot{A} = \dot{B} = \dot{C} = 0.$

При $k_1 \simeq k_3 \simeq k_5, k_2 \simeq k_4, k_1/k_2 = \varepsilon \ll 1$ система (3.23) эквивалентна (3.9).

$$\dot{x}_1 = k_1 x_1 - k_3 x_1 x_3, \qquad \dot{x}_3 = k_3 x_1 x_3 - k_5 x_3. \tag{3.9a}$$

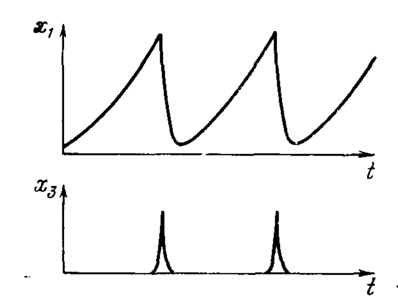


Рис. 12. Автоколебания в модели (3.23) (Корзухин, Жаботинский, 1965)

Однако, в отличие от консервативной системы (3.9), система (3.23) неконсервативна. Ее решениями являются как затухающие колебания, так и автоколебания, пример которых показан на рис. 12.

Модели Лотка и Вольтерра и близкие к ним были исследованы в ряде работ (Витт, Шемякин, 1935; Moore, 1949; Utz, Waltman, 1963; Lindblad, Degn, 1967).

ПРОСТЕЙШИЕ НЕДЕТАЛИЗИРОВАННЫЕ АВТОКОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ МОДЕЛИ, ПОСТРОЕННЫЕ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ ЛОТКА

Если в схеме (3.1) реакцию мономолекулярного распада Y заменить реакцией с насыщением (например, каталитической), то вместо системы (3.2) мы получим систему

$$\dot{x} = k_1 - k_2xy, \qquad \dot{y} = k_2xy - \frac{k_3y}{k_4 + y}. \tag{3.25}$$

Эта система в более сложной форме была впервые описана Хиггинсом (Higgins, 1967). Введем безразмерные переменные и параметры:

$$u = \sqrt{\frac{k_2}{k_3}}x, \qquad v = \sqrt{\frac{k_2}{k_3}}y, \qquad \tau = \sqrt{k_2k_3}t, \qquad \alpha = \frac{k_1}{k_3},$$
$$\beta = k_4\sqrt{\frac{k_2}{k_3}}, \tag{3.26}$$

тогда систему (3.25) можно записать в виде

$$\dot{u} = \alpha - uv, \qquad \dot{v} = uv - \frac{v}{\beta + v}. \tag{3.27}$$

Система (3.27) имеет единственное положение равновесия

$$u_0 = \frac{1 - \alpha}{\beta}, \qquad v_0 = \frac{\alpha\beta}{1 + \alpha}. \tag{3.28}$$

Из системы (3.28) видно, что α должно быть меньше единицы в силу того, что концентрации не могут быть отрицательными, т. е.

$$k_1 < k_3. \tag{3.29}$$

Автоколебания в системе (3.27) возникают при

$$\beta \leqslant 1 - \alpha. \tag{3.30}$$

Характер колебаний такой же, как и во всех моделях, производных от системы Лотка.

Эдельстейн (Edelstein, 1970) показал, что учет обратных реакций в системе (3.25) может привести к появлению трех стационарных состояний. В этом случае схема имеет вид:

$$A \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} X; \quad X + Y \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftarrows}} 2Y, \quad Y + E \underset{k_{-3}}{\overset{k_2}{\rightleftarrows}} C; \quad C \underset{k_{-4}}{\overset{k_4}{\rightleftarrows}} E + B. \tag{3.31}$$

После исключения методом КСК концентраций фермента (e) и его комплекса (c) система уравнений принимает вид

$$\dot{x} = k_1 A - k_{-1}x - k_2 xy + k_{-2}y^2,$$
$$\dot{y} = k_2 xy - k_{-2}y^2 - \frac{k_4 e_0 (y - K_2 B)}{y + K_m + K_1}, \tag{3.32}$$

где

$$e_0 = e + c, \quad K_m = \frac{k_{-3} + k_4}{k_3}, \quad K_1 = \frac{k_{-4}}{k_3}, \quad K_2 = \frac{k_{-3}k_{-4}}{k_3 k_4}.$$

Система $\dot{x} = \dot{y} = 0$ может иметь три действительных положитель ных решения.

Если в схеме (3.1) линейный автокатализ заменить автокатали зом более высокого порядка, то мы получим систему Селькова (Sel'kov, 1968):

$$\dot{x} = k_1 - k_2 x y^{\gamma}, \quad \dot{y} = k_2 x y^{\gamma} - k_3 y. \tag{3.33}$$

Хотя эта система была исследована при произвольном γ, следует ограничиться наиболее реальным случаем квадратичного автокатализа ($\gamma = 2$). Введем безразмерные величины

$$u = \frac{k_1 k_2}{k_3^2} x, \quad v = \frac{k_3}{k_1} y, \quad \tau = \frac{k_1^2 k_2}{k_3^2} t, \quad \alpha = \frac{k_3^3}{k_1^2 k_2}. \tag{3.34}$$

Тогда систему (3.33) можно записать в виде

$$\dot{u} = 1 - uv^2, \quad \dot{v} = \alpha\,(uv^2 - v). \tag{3.35}$$

Эта система имеет единственное положение равновесия $u_0 = v_0 = 1$, а абсцисса $v = 0$ является устойчивой интегральной кривой. Положение равновесия становится неустойчивым при $\alpha > 1$, и

в системе появляется предельный цикл. С ростом α этот предельный цикл увеличивается и при $\alpha = 1{,}234$ исчезает, сливаясь с сепаратрисой, которая уходит на бесконечность, приближаясь к $v = 0$.

Схема

$$A \to X, \quad B + X \to Y + D, \quad 2X + Y \to 3X, \quad X \to, \tag{3.36}$$

предложенная Лефевром (Lefever, 1968), очень близка к модели (3.33).

ДИНАМИКА ОДНОСУБСТРАТНЫХ ОДНОФЕРМЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ В ОТКРЫТОЙ СИСТЕМЕ

Блок-схема односубстратной одноферментной реакции была приведена в предыдущей главе (2.66). Здесь мы запишем ее в несколько ином виде:

$$\xrightarrow{v_1} S \xrightarrow{v_2} P \xrightarrow{v_3} \tag{3.37}$$

Схема (3.37) — простейшая в ферментативной кинетике. Однако, благодаря разнообразию взаимодействий S и P с молекулой фермента, эта система обладает достаточно богатым поведением.

Стационарные характеристики ферментативной реакции. Рассмотрим стационарные зависимости v_2 от S и P, считая S и P внешними параметрами. Напишем достаточно общую схему:

$$\begin{gathered} S + E \rightleftarrows SE \to E + P, \\ SE + S \rightleftarrows S^2E \to SE + P, \\ SE + P \rightleftarrows SPE \to PE + P, \\ E + P \rightleftarrows PE, \quad PE + S \rightleftarrows SPE, \quad SPE + S \rightleftarrows S^2PE \to SPE + P, \\ SPE + P \rightleftarrows SP^2E \to P^2E + P, \quad PE + P \rightleftarrows P^2E. \end{gathered} \tag{3.38}$$

Придавая константам скорости различные значения и принимая часть из них равными нулю, мы получим из системы (3.38) все важные частные случаи: угнетение субстратом, угнетение продуктом, активацию продуктом, квадратичную активацию продуктом, квадратичную активацию субстратом, а также всевозможные их комбинации.

1. Угнетение субстратом:

$$S + E \underset{k_{-1}}{\overset{k_{11}}{\rightleftarrows}} SE \xrightarrow{k_2} E + P, \qquad SE + S \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftarrows}} S^2E. \tag{3.39}$$

$$v_2 = \frac{k_2 e S}{K_m + S + K_i S^2}, \tag{3.40}$$

где $K_i = k_3/k_{-3}$.

2. Активация продуктом:

$$S + E \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} SE \overset{k_2}{\rightarrow} E + P, \quad SE + P \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftarrows}} SEP \overset{k_4}{\rightarrow} E + 2P, \tag{3.41}$$

$$v_2 = \frac{eS\left(k_2 + k_4 \dfrac{P}{K'_m}\right)}{K_m + S + \dfrac{SP}{K'_m} + \dfrac{k_4 P}{k_1 K'_m}}, \tag{3.42}$$

где $K'_m = (k_{-3} + k_4)/k_3$.

3. Квадратичная активация продуктом:

$$S + E \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} SE \overset{k_2}{\rightarrow} E + P, \quad SE + P \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftarrows}} SEP,$$

$$SEP + P \underset{k_{-4}}{\overset{k_4}{\rightleftarrows}} SEP^2 \overset{k_5}{\rightarrow} EP^2 + P, \quad E + P \underset{k_{-6}}{\overset{k_6}{\rightleftarrows}} EP,$$

$$EP + P \underset{k_{-7}}{\overset{k_7}{\rightleftarrows}} EP^2, \tag{3.43}$$

$$v_2 = \frac{eS\left(k_2 + \dfrac{k_5}{K''_m} P^2\right)}{K_m + S + \dfrac{S + \dfrac{k_5}{k_1}}{K''_m} P^2}, \tag{3.44}$$

где $K''_m = (k_{-4} + k_5)/k_4$, $k_{-6}/k_6 \simeq k_{-7}/k_7 \gg 1$.

4. Угнетение продуктом (конкурентное):

$$S + E \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} SE \overset{k_2}{\rightarrow} E + P, \quad E + P \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftarrows}} EP, \tag{3.45}$$

$$v_2 = \frac{k_2 eS}{K_m(1 + K_i P) + S}, \tag{3.46}$$

где $K_i = k_3/k_{-3}$

Квазистационарные характеристики открытых систем. Рассмотрим различные варианты схемы (3.37).

Схема с субстратным угнетением и обратимой реакцией притока субстрата (Сельков, 1965):

$$S_0 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} S(*), \quad S + E \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftarrows}} SE \overset{k_3}{\rightarrow} E + P, P \overset{k_5}{\rightarrow}, \quad SE + S \underset{k_{-4}}{\overset{k_4}{\rightleftarrows}} S^2E. \tag{3.47}$$

Альтернативный вариант (*) — побочный сток субстрата $S_0 \overset{k_1}{\rightarrow} S \overset{k_{-1}}{\rightarrow} (**)$. Запишем систему уравнений по схеме (3.47), обозначив $[SE] = x$,

$[S^2E] = y$:

$$\begin{aligned}
\dot{S} &= k_1S_0 - k_{-1}S - k_2SE - k_4Sx + k_{-2}x + k_{-4}y,\\
\dot{x} &= k_2SE - (k_{-2} + k_3)x - k_4Sx + k_{-4}y,\\
\dot{y} &= k_4Sx - k_{-4}y,\\
\dot{E} &= -k_2SE + (k_{-2} + k_3)x,\\
\dot{P} &= k_3x - k_5P,\\
x + y &+ E = e.
\end{aligned} \tag{3.48}$$

Применим метод КСК, полагая, что $e \ll S$. Введем безразмерные величины

$$\sigma = \frac{S}{K_m}, \quad K_m = \frac{k_{-2} + k_3}{k_2}, \quad \rho = \frac{P}{K_m}, \quad \alpha = \frac{k_1S_0}{k_3e},$$

$$\beta = \frac{k_{-1}K_m}{k_3e}, \quad \tau = \frac{k_3et}{K_m}, \quad \gamma = K_m\frac{k_4}{k_{-4}}, \quad \delta = \frac{K_mk_5}{k_3e}.$$

Уравнения для медленных переменных будут иметь вид

$$\dot{\sigma} = \alpha - \beta\sigma - \frac{\sigma}{1 + \sigma + \gamma\sigma^2}, \quad \dot{\rho} = \frac{\sigma}{1 + \sigma + \gamma\sigma^2} - \delta\rho. \tag{3.49}$$

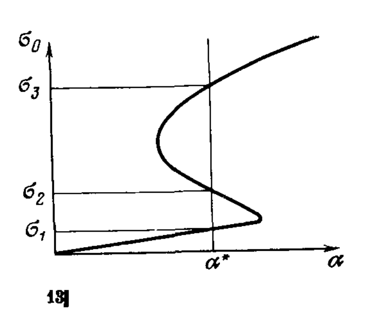
Первое из уравнений (3.49) не зависит от ρ и может быть решено отдельно. Стационарные точки этого уравнения определяются из условия $\dot{\sigma} = 0$, т. е.

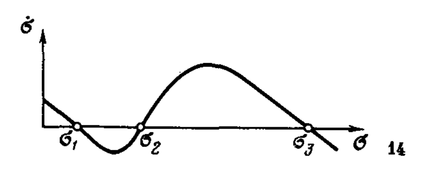
$$0 = \alpha - \beta\sigma - \frac{\sigma}{1 + \sigma + \gamma\sigma_2}. \tag{3.50}$$

При определенных значениях параметров уравнение (3.50) имеет три корня. Скорость притока S в систему (k_1S_0) — это наиболее удобный для управления параметр в (3.47), ему соответствует в системе (3.49), (3.50) безразмерный параметр α. Зависимость σ_0 — решений уравнения (3.50) от α приведена на рис. 13. Зависимость $\dot{\sigma}$ от σ для α^* (рис. 13) показана на рис. 14. Легко видеть, что крайние стационарные точки устойчивы, а средняя неустойчива.

Схема с квадратичной активацией продуктом:

$$\begin{aligned}
&S_0 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} S, \qquad S + E \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftarrows}} SE \overset{k_3}{\rightarrow} E + P,\\
&P + E \underset{k_{-4}}{\overset{k_4}{\rightleftarrows}} EP,\\
&P + EP \underset{k_{-5}}{\overset{k_5}{\rightleftarrows}} EP^2,\\
&S + EP^2 \underset{k_{-6}}{\overset{k_6}{\rightleftarrows}} SEP^2 \overset{k_7}{\rightarrow} EP^2 + P, \quad P \overset{k_8}{\rightarrow}.
\end{aligned} \tag{3.51}$$





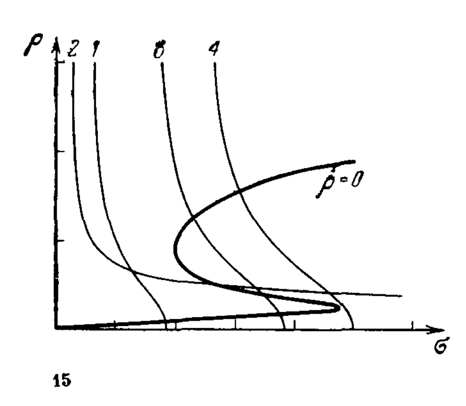


Рис. 13. Зависимость стационарной концентрации субстрата от скорости его притока в системе с субстратным угнетением (3.49)

Рис. 14. К определению устойчивости стационарных состояний в системе с субстратным угнетением (3.49)

Рис. 15. Расположение нуль-изоклин на фазовой плоскости системы с квадратичной активацией продуктом (3.53)

Кривые *1—4* соответствуют $\dot{\sigma} = 0$ при различных значениях α_1:
1, 4 — режим ждущего генератора импульсов (кипп-реле);
2 — автогенератор;
3 — триггер

Применение метода КСК при использовании безразмерных величин

$$\sigma = \frac{S}{K_m}, \quad \rho = K_4 P, \quad \tau = \frac{k_3 e}{K_m} t, \; K_m = \frac{k_{-2} + k_3}{k_2}, \quad K'_m = \frac{k_{-6} + k_7}{k_6},$$

$$\alpha' = \frac{K_m}{K'_m}, \quad \beta' = \frac{K_5}{K_4}, \quad \gamma' = \frac{k_7}{k_3}, \quad K_4 = \frac{k_4}{k_{-4}}, \quad K_5 = \frac{k_5}{k_{-5}}, \tag{3.52}$$

$$\alpha = \frac{K_m}{K_4}, \quad \alpha_3 = \alpha'\beta'\gamma', \quad \alpha_1 = \frac{k_1 S_0}{k_3 e}, \quad \alpha_2 = \frac{k_{-1} K_m}{k_3 e}, \quad \alpha_4 = \frac{k_8}{K_4 k_3 e},$$

дает систему уравнений относительно медленных переменных:

$$\dot{\sigma} = \alpha_1 - \alpha_2 \sigma - \frac{\sigma(1 + \alpha_3 \rho^2)}{1 + \sigma + \rho + \beta'(1 + \alpha'\sigma)\rho^2}, \tag{3.53}$$

$$\dot{\rho} = \alpha \left[\frac{\sigma(1 + \alpha_3 \rho^2)}{1 + \sigma + \rho + \beta'(1 + \alpha'\sigma)\rho^2} - \alpha_4 \rho \right].$$

Стационарные характеристики системы (3.58) показаны на рис. 15.

Схема с угнетением субстратом и продуктом (Сельков, 1967б; Самойленко, Сельков, 1972):

$$
\begin{gathered}
S_0 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} S, \\
S + E \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftarrows}} SE \overset{k_3}{\rightarrow} E + P, \\
SE + S \underset{k_{-4}}{\overset{k_4}{\rightleftarrows}} S^2E, \qquad E + P \underset{k_{-5}}{\overset{k_5}{\rightleftarrows}} EP, \qquad (3.54) \\
SE + P \underset{k_{-5}}{\overset{k_5}{\rightleftarrows}} SEP, \qquad S^2E + P \underset{k_{-5}}{\overset{k_5}{\rightleftarrows}} S^2EP, \\
E' + P \underset{k_{-6}}{\overset{k_6}{\rightleftarrows}} PE' \overset{k_7}{\rightarrow} E' + P' \rightarrow .
\end{gathered}
$$

Как и в предыдущих случаях, получаем систему уравнений относительно σ и ρ:

$$
\begin{aligned}
\dot{\sigma} &= \alpha_1 - \alpha_2\sigma - \frac{\sigma}{(1+\sigma+\alpha_3\sigma^2)(1+\rho)}, \\
\dot{\rho} &= \alpha\left[\frac{\sigma}{(1+\sigma+\alpha_3\sigma^2)(1+\rho)} - \beta\frac{\rho}{\gamma+\rho}\right],
\end{aligned} \qquad (3.55)
$$

где $\rho = \frac{k_5}{k_{-5}}P, \quad \alpha = \frac{k_5}{k_{-5}}K_m, \quad \beta = \frac{k_7 e'}{k_3 e}, \quad \gamma = \frac{k_5}{k_{-5}}K'_m,$

$$
\alpha_3 = \frac{k_4}{k_{-4}}K_m, \qquad K'_m = \frac{k_{-6}+k_7}{k_6}. \qquad (3.56)
$$

Остальные обозначения такие же, как и в системе (3.52).

Для определения числа стационарных точек в системах типа (3.37) удобно графическое построение зависимости ν_2 от σ и ρ. Покажем это на примере системы (3.55)[1]. Графическое построение $\nu_2(\rho)$ с помощью уравнения $\nu_1 = \nu_2$ ($\dot{\sigma} = 0$) дано на рис. 16, *а*, *б*. Нахождение особых точек с помощью уравнения $\nu_2 = \nu_3$ ($\dot{\rho} = 0$) показано на рис. 16, *б*. Видно, что при $\gamma \ll \rho$ легко получить единственное стационарное состояние на неустойчивой части характеристики. При $\gamma \gg \rho$ такая ситуация редко имеет место, но зато можно легко получить три стационарные точки. Хотя плоскость (ν_2, ρ) удобна для определения числа особых точек, она неудобна для анализа поведения системы. Стационарные характеристики системы (3.55) на фазовой плоскости приведены на рис. 17.

Для системы (3.53) построение, аналогичное показанному на рис. 16, дано на рис. 9.

---

[1] ν_i — безразмерные скорости, соответствующие v_i.

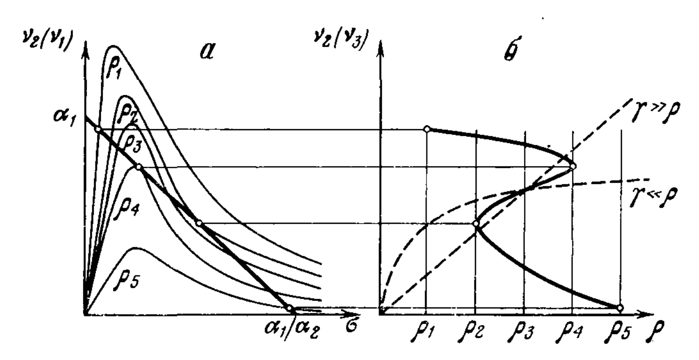
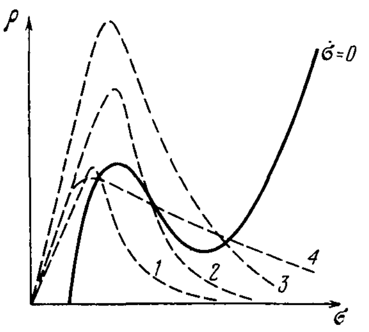


Рис. 16. Определение числа стационарных состояний в системе с угнетением субстратом и продуктом (3.55)

Объяснение в тексте



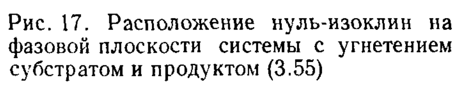


Рис. 17. Расположение нуль-изоклин на фазовой плоскости системы с угнетением субстратом и продуктом (3.55)

Кривые *1, 2, 3, 4* соответствуют $\dot{\rho} = 0$ при различных значениях α: *1, 3* — кипп-реле; *2* — автогенератор; *4* — триггер

Возможна более сложная цепь реакций, в результате которой происходит квадратичный автокатализ,— это схема с реактивацией (Karfunkel, Seelig, 1972):

$$\begin{aligned} &S_0 \rightleftarrows S, \\ &S + E \rightleftarrows SE \rightarrow E + P, \qquad E + I \rightleftarrows EI, \\ &P + I \rightleftarrows PI, \qquad PI + P \rightleftarrows P^2I. \end{aligned} \tag{3.57}$$

В этой системе кроме фермента присутствует ингибитор I и уравнения сохранения записываются в виде

$$[SE] + [E] + [IE] = e, \qquad [I] + [IE] + [PI] + [P^2I] = i.$$

Продукт P, связываясь с ингибитором, блокирует его, что тождественно активации фермента продуктом.

Динамика систем. Система (3.47) — (3.50) при определенных параметрах обладает тремя положениями равновесия, в ней возможны переключения из одного устойчивого состояния равновесия в другое и гистерезис. Опишем процесс переключения.

Рассмотрим систему при фиксированных значениях всех параметров, в частности $\alpha = \alpha^*$ (рис. 13). Пусть первоначально система находится в состоянии σ_1. Если в результате внешнего воздействия

или флуктуации σ станет больше σ_2, то система перейдет в состояние σ_3 (рис. 14) и будет находиться в σ_3 до тех пор, пока новое внешнее воздействие не уменьшит σ до уровня ниже σ_2. Кинетика перехода описывается первым уравнением (3.49). Гистерезис при медленном изменении параметра α показан на рис. 18.

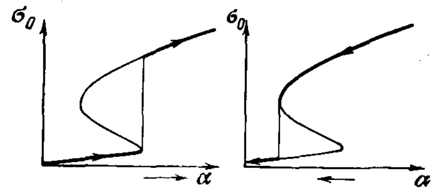


Рис. 18. Гистерезис в системе (3.49) при изменении скорости подачи субстрата

а — изменение σ_0 при увеличении α; *б* — то же при уменьшении α

Система (3.51) — (3.53). Из рис. 15 видно, что система может иметь от одного до трех стационарных состояний. Ситуация, когда имеется два стационарных состояния,— негрубая и соответствует касанию изоклин $\dot{\sigma} = 0$ и $\dot{\rho} = 0$. Наиболее интересны два случая:

1. Единственное стационарное состояние находится на неустойчивой ветви изоклин $\dot{\rho} = 0$. В этом случае в системе возникают автоколебания, показанные на рис. 19, *а*.

2. Три стационарные точки. В этом случае средняя из них — всегда седло, крайние — устойчивые узлы, или фокусы. Система является триггером с двумя устойчивыми состояниями.

Эти два режима вместе с режимом, обладающим единственным устойчивым положением равновесия, занимают большую часть пространства параметров. Кроме того, в малой области этого про-

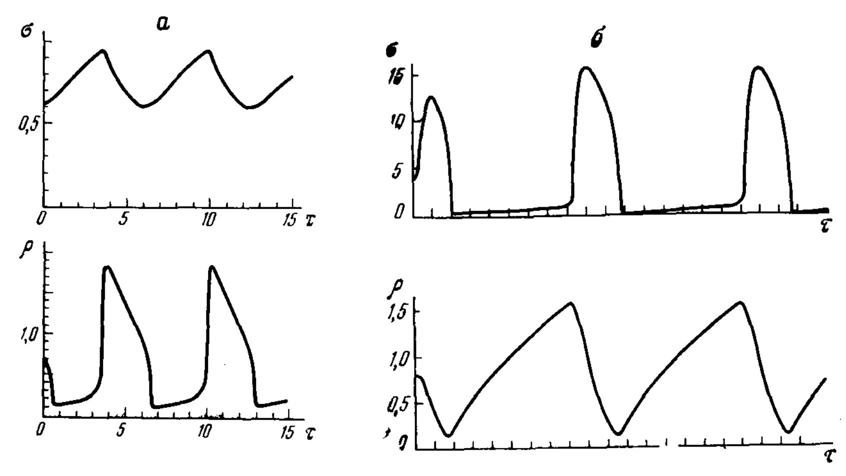


Рис. 19. Автоколебания σ и ρ в (3.53) (*а*) и в системе (3.55) (*б*)

странства существуют режимы с тремя стационарными состояниями, в которых или одно неседло, или оба неустойчивы. В этих режимах предельный цикл охватывает либо неустойчивое неседло, либо все три положения равновесия.

Система (3.54) — (3.56) аналогична предыдущей и имеет все те же динамические режимы. Однако S и P меняются ролями, что видно уже из сравнения рис. 15 и 17. Автоколебания показаны на рис. 19, *б*.

КОЛЬЦЕВЫЕ СИСТЕМЫ

В биологических и химических системах часто встречаются схемы, в которых продукт цепи реакций влияет на начало этой цепи. Такие системы мы будем называть кольцевыми.

1. Простейшим случаем является каталитическая реакция, в которой катализатор может находиться в трех и более формах:

$$X_1 \xrightarrow{k_1S_1} X_2 \xrightarrow{k_2S_2} X_3 \xrightarrow{k_3S_3} \dots \xrightarrow{k_{n-1}S_{n-1}} X_n \xrightarrow{k_nS_n} X_1. \qquad (3.58)$$

Возможность концентрационных колебаний была впервые исследована на примере этой системы (при $n = 3$) (Hirniak, 1910; Christiansen, 1961; Bak, 1963).

В системе (3.58), если она является открытой ($S_j = \text{const}$), возможны затухающие колебания около единственного стационарного состояния. Затухание тем меньше, чем больше стадий и чем ближе друг к другу скорости отдельных стадий. Обозначим $k_jS_j = \alpha_j$ и сделаем замену переменных:

$$x_1 = \alpha_n u_1, \quad x_j = \alpha_{j-1} u_j. \qquad (3.59)$$

Тогда характеристическое уравнение системы (3.58) примет вид

$$\Pi (\lambda - \alpha_j) - 1 = 0. \qquad (3.60)$$

Исследовать это уравнение в общем виде затруднительно. Поэтому рассмотрим частный случай, когда все α_j равны между собой (Higgins, 1967), т. е. $\alpha_j = \alpha$. Тогда, введя $\tau = \alpha t$, получим вместо (3.60)

$$(1 + \lambda)^n - 1 = 0. \qquad (3.61)$$

Отсюда

$$\lambda_j = e^{i\frac{2\pi j}{n}} - 1 = \cos\frac{2\pi j}{n} - 1 + i \cdot \sin\frac{2\pi j}{n}, \qquad (3.62)$$

где $j = 0, 1 \dots n - 1$. Тогда логарифмический декремент затухания равен

$$\delta = 2\pi \cdot \operatorname{tg}\frac{\pi j}{n}. \qquad (3.63)$$

Легко видеть, что в системе имеется одно нулевое собственное значение, соответствующее закону сохранения:

$$\sum_j x_j = \text{const}.$$

Если n — четное, то имеется еще одно действительное собственное значение при $j = n/2$. Все остальные собственные значения комплексные. При этом минимальное затухание у первой гармоники ($j = 1,\ n - 1$). Если n очень велико, то для $j \ll n$

$$\lambda_{j,\,n-j} \simeq \frac{2\pi j}{n}\left(-\frac{\pi j}{n} \pm i\right),\quad \delta \simeq \frac{2\pi^2 j}{n}. \tag{3.64}$$

Колебания этого типа реализуются в системах матричного синтеза, где катализатором является матрица с сидящей на ней полимеразой. Различным состоянием катализатора (X_i) соответствуют разные положения полимеразы на матрице (см. Введение, стр. 14).

2. Линейная система, которая представляет собой кольцо из псевдомономолекулярных реакций, может давать только затухающие колебания. Введение нелинейных стадий в кольцевую систему приводит к автоколебаниям.

Одним из таких случаев является ингибирование конечным продуктом начального участка цепи ферментативных реакций (Сельков, 1967а; McKay, Morales, 1967; Walter, 1972a):

$$S_0 \xrightarrow{E_1} S_1 \xrightarrow{E_2} S_2 \xrightarrow{E_3} \ldots \xrightarrow{E_n} S_n \xrightarrow{E_{n+1}}. \tag{3.65}$$

(обратная связь (—) от S_n к S_0)

Эта схема может быть описана системой уравнений:

$$\dot S_1 = \frac{v_0}{1 + \alpha S_n^{\gamma}} - v_1, \qquad \dot S_i = v_{i+1} - v_i, \tag{3.66}$$

где v_0 — скорость первой стадии в отсутствие ингибитора, которая считается постоянной; v_i — описывается формулой Михаэлиса-Ментен:

$$v_i = \frac{k_i S_i}{K_{m_i} + S_i}. \tag{3.67}$$

Если $S_i \ll K_{m_i}$, то (3.67) упрощается:

$$v_i = l_i S_i. \tag{3.68}$$

Для возникновения автоколебаний в такой системе нужно, чтобы $n \geqslant 3$. С увеличением n область параметров, в которой возможны колебания, расширяется. Сельков (1967а) показал наличие автоколебаний в системе (3.66) при $n = 3;4$ $\gamma = 1$, если v_i ($i \neq n$) описывались выражением (3.68), а v_n — выражением (3.67). Мак-Кей и Моралес (McKay, Morales, 1967) получили колебания в системе с $\gamma \geqslant 2$, где все v_i описывались линейными выражениями

(3.68). Уолтер (Walter, 1972б) показал, что замена выражения (3.68) на (3.67) расширяет область существования автоколебаний и увеличивает их амплитуду.

3. Угнетение начала цепи конечным продуктом происходит и в системах синтеза ферментов, когда продукт ферментативной реакции является корепрессором оперона, синтезирующего данный фермент. Модель, основанная на этом механизме и приводящая к колебаниям, была предложена Гудвином (Goodwin, 1963, 1966):

$$\dot{x} = \frac{\lambda T}{\mu + kz^{\gamma}} - \nu x, \qquad \dot{y} = \alpha x - \beta y, \qquad \dot{z} = \rho y - \pi z - \sigma. \tag{3.69}$$

Здесь введены следующие обозначения концентраций: T — ген; X — тРНК; Y — фермент; Z — продукт ферментативной реакции. Реакция утечки продукта, которая может иметь гиперболическую кинетику (3.67), заменена на две параллельные реакции: первого ($-\pi z$) и нулевого ($-\sigma$) порядков.

Апонин и Сельков (1971) отметили, что экспериментально наблюдались колебания скорости синтеза только субъединичных ферментов. Они предположили, что образование субъединичных белков происходит путем последовательной димеризации и что этот процесс существенно обратим. Кроме этого было принято, что скорость димеризации имеет тот же порядок, что и скорость синтеза субъединиц. При таких предположениях в цепочке появляются квадратичные нелинейности, что резко увеличивает вероятность возникновения автоколебаний и понижает необходимый для этого порядок угнетения (γ). Переменными молели являются только концентрации различных форм фермента:

$$\xrightarrow{v} E_1 \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}E_1}{\rightleftarrows}} E_2 \underset{k_{-2}}{\overset{k_{+2}E_2}{\rightleftarrows}} \cdots \underset{k_{-(n-1)}}{\overset{k_{+(n-1)}E_{n-1}}{\rightleftarrows}} E_n, \qquad S \xrightarrow{E_n} P \rightarrow \tag{3.70}$$

$(-)$; $E_1 \downarrow \rho_1$, $E_2 \downarrow \rho_2$, $E_n \downarrow \rho_n$

Далее авторы предположили, что скорости образования и распада продукта P много больше скорости димеризации и что скорость образования P пропорциональна концентрации фермента (E_n). Время жизни молекул тРНК (или их концентрация) считалось относительно малым, поэтому ее концентрация также была исключена из модели. Соответствующая система уравнений в безразмерных переменных имеет вид:

$$\dot{x}_1 = \frac{1}{1 + \alpha x_n^{\gamma}} - \delta_1 x_1 - (\alpha_1 x_1^2 - \beta_2 x_2),$$

$$\dot{x}_i = (\alpha_{i-1} x_{i-1}^2 - \beta_i x_i) - \delta_i x_i - (\alpha_i x_i^2 - \beta_{i+1} x_{i+1}),$$

$$\dot{x}_n = (\alpha_{n-1} x_{n-1}^2 - \beta_n x_n) - \delta_n x_n. \tag{3.71}$$

4. Для описания автоколебаний численности в популяции клеток кольцевая модель была предложена Сельковым и Созиновым

(Sel'kov, Sozinov, 1970). В этой модели клетки проходят цикл из n состояний, в конце которого делятся:

$$\begin{array}{ccccccc} X_1 & \to & X_2 & \to \cdots \to & X_n & \to & 2X_1. \\ \downarrow & & \downarrow & & \downarrow & & \end{array} \quad (3.72)$$

Предположим, что превращению $X_n \to 2X_1$ сопутствует конкуренция за пищу. Тогда система уравнений имеет вид:

$$\dot{x}_1 = \frac{2k_0 x_n}{\alpha + x_n^{\gamma}} - x_1, \qquad \dot{x}_i = \delta x_{i-1} - x_i,$$
$$\dot{x}_n = \delta x_{n-1} - \beta x_n - \frac{k_0 x_n}{\alpha + x_n^{\gamma}}. \quad (3.73)$$

Степанова и Чернавский (1972) показали, что модель (3.73) может давать автоколебания и при $n = 2$, если $\gamma > 1$, а $k_0 \ll 1$. Последнее означает, что темп деления относительно мал. При этом торможение интерпретировалось не как результат конкуренции за пищу, а как химическое угнетение или контактное торможение.

Если контактное торможение (или химическое угнетение) осуществляется старыми, неспособными делиться клетками, то мы приходим к модели, включающей автокатализ в явном виде (Weiss, Kavanau, 1957; Назаренко, Сельков, 1971):

$$\dot{x}_1 = \frac{k_0 x_1}{1 + x_n^{\gamma}} - k_{11} x_1, \qquad \dot{x}_i = k_{i-1,i} x_{i-1} - k_{ii} x_i. \quad (3.74)$$

Здесь x_1 — клетки, способные делиться; x_i $(i \neq n)$ — неделящиеся клетки; x_n — старые клетки, способные тормозить деление. Можно рассматривать x_n и непосредственно как ингибитор, выделяемый угнетающими клетками. При $k_0 > k_{11}$ система (3.74) имеет единственное нетривиальное положение равновесия, где все $x_i^0 > 0$. В весьма широкой области параметров это положение равновесия неустойчиво и окружено предельным циклом. С ростом n область автоколебаний расширяется. Автоколебания существуют и в простейшем случае, когда $n = 3$, а $\gamma = 1$.

5. Разложение первого члена в модели (3.74) в ряд Тейлора с сохранением только члена, линейного по x_n, дает новую модель ($n = 3$, $\gamma = 1$):

$$\dot{x}_1 = k_1 x_1 - k_2 x_1 x_3, \quad \dot{x}_2 = k_3 x_1 - k_4 x_2, \quad \dot{x}_3 = k_5 x_2 - k_6 x_3. \quad (3.75)$$

Модель (3.75) может быть построена независимо от модели (3.74). В этом случае x_3 можно рассматривать как катализатор разложения x_1 (Жаботинский, Корзухин, 1967).

Модель, близкая к (3.75), предложена Корзухиным и Феофановой (1971) для описания периодического течения малярии. Рассмотрим ее подробнее. Известно, что период колебаний при малярии

может синхронизоваться суточным ритмом, однако механизм синхронизации неизвестен и не обсуждался авторами. Была исследована автономная модель, в основу которой положены следующие экспериментальные факты.

1. Цикл развития паразита равен 24 час. Из них 4 часа он проводит вне эритроцита — стадия мерозоита, а 20 час.— внутри эритроцита — стадия шизонта. После внедрения в эритроцит паразит делится, и после разрушения клетки выходят примерно 10 мерозоитов, часть из которых погибает (20—70%).

2. Самую сильную иммунную реакцию вызывает стадия шизонта. Эта реакция состоит в формировании клеток (зрелых плазмоцитов), синтезирующих антитела против шизонта, и в собственном синтезе антител. Антитела агглютинируют с зараженными эритроцитами.

3. Вся патология сводится к разрушению эритроцитов.

4. Характерное время малярии — 4—12 дней, компенсация потери эритроцитов начинается на 10—20-й день.

5. После инкубационного периода все события разворачиваются в крови, поэтому можно строить модель идеального перемешивания.

Введем обозначения для концентраций (в мг/мл). E — здоровые эритроциты; Q — мерозоиты; Q_1 — зараженные эритроциты; Z — плазмоциты; A — антитела. Система уравнений имеет вид:

$$\dot{E} = -k_0EQ, \qquad \dot{Q} = -k_0EQ + \rho k_1Q_1 - k_2Q,$$
$$\dot{Q}_1 = k_0EQ - k_1Q_1 - k_3AQ_1, \tag{3.76}$$
$$\dot{z} = k_4Q_1 - k_5z, \qquad \dot{A} = k_6z - k_7A - k_8AQ_1.$$

Оценки величин k_i дают

$$k_1 \simeq 0{,}1,\ k_2 \simeq 0{,}3,\ k_4 \simeq 0{,}05,\ k_5 \simeq 0{,}01,\ k_6 \simeq 0{,}1,$$
$$k_7 \simeq 0{,}05,\ k_0E \simeq 1\ \text{час}^{-1};\ k_0 \simeq 10^{-2},\ k_3 \simeq 10^2,$$
$$k_8 \simeq 10^{-2}\ \text{мл}\cdot\text{мг}^{-1}\cdot\text{час}^{-1},\ \rho \simeq \ln 10.$$

Будем считать, что E — медленно меняющаяся величина, а Q — быстрая переменная ($\varepsilon \simeq k_1/k_2 \simeq 0{,}3$). Тогда модель описывается следующей системой уравнений:

$$\dot{x}_1 = a_1x_1 - x_1x_3, \qquad \dot{x}_2 = x_1 - a_2x_2, \qquad \dot{x}_3 = x_2 - x_3 - a_3x_1x_3. \tag{3.77}$$

Здесь дифференцирование ведется по $\tau = k_7t$

$$x_1 = \frac{k_3k_4k_6}{k_7^3}Q_1, \qquad x_2 = \frac{k_3k_6}{k_7^2}z, \qquad x_3 = \frac{k_3}{k_7}A,$$
$$a_1 = \frac{k_1}{k_2k_7}\,\frac{k_0E(\rho-1)-k_2}{k_0E+k_2} \approx 3, \qquad a_2 = \frac{k_5}{k_7} \approx 0{,}2, \tag{3.78}$$
$$a_3 = \frac{k_7^2k_8}{k_3k_4k_6} \approx 10^{-4}.$$

Положение равновесия $x_1 = x_2 = x_3 = 0$ устойчиво при $a_1 < 0$ и неустойчиво при $a_1 > 0$. Система (3.77) имеет положительную стационарную точку:

$$x_1^0 = \frac{a_1 a_2}{1 + a_1 a_2 a_3}, \quad x_2^0 = \frac{a_1}{1 + a_1 a_2 a_3}, \quad x_3^0 = a_1, \tag{3.79}$$

которая устойчива при

$$f(a) = (1 - a_1^2 a_3) - (a_1 - a_2)(1 - a_1 a_2 a_3) > 0 \tag{3.80}$$

и неустойчива при $f(a) < 0$. В последнем случае в системе есть предельный цикл. Значения a_i, при которых в модели есть автоколебания, близки к значениям, полученным экспериментально.

Модель также позволяет описать общее течение болезни. Паразит перестает размножаться при $a_1 = 0$, т. е. при

$$E = E_l = k_2/k_0(\rho - 1).$$

Пусть организм погибает при $E < E_d$, тогда, если $E_l > E_d$, то при достижении E_l наступает выздоровление, т. е. паразит полностью погибает. При $E_d > E_l$ происходит гибель хозяина.

Рис. 20. Гиперцикл Айгена
I_i — нуклеиновые кислоты;
E_i — ферменты

Циклические системы составляют основу теории эволюции макромолекул, предложенной Айгеном (Eigen, 1971). Он рассматривает автокатализ как результат циклической реакции

$$\dot{x}_i = \alpha_i x_{i-1} - \beta_i x_i, \tag{3.81}$$

где $i = 1, 2, \ldots, n$, $x_0 = x_n$, $\Pi\alpha_i > \Pi\beta_i$.

Это представление является обобщением системы (3.16). Эволюция, обладающая основными чертами биологической эволюции, может протекать в системе, элементами которой являются гиперциклы (рис. 20). Гиперцикл содержит нуклеиновые кислоты, способные реплицироваться с помощью ферментов, а также с малой скоростью и в отсутствие ферментов. Фермент, катализирующий синтез i - нуклеиновой кислоты, сам синтезируется с помощью $(i - 1)$ - кислоты. Эта схема приводит к системе уравнений:

$$\dot{y}_i = \alpha_i y_i - \beta_i y_i + f_i(y_i, x_{i-1}), \quad \dot{x}_i = \gamma_i y_i - \delta_i x_i. \tag{3.82}$$

Здесь (βy_i) и (δx_i) соответствуют распаду и выводу макромолекул из системы; γy_i — синтезу фермента (группы ферментов); $\alpha_i y_i$ — неферментативной редупликации; f_i — ферментативной редупликации. В таком гиперцикле при $n \geqslant 4$ возникают колебания концентраций компонент.

Полная эволюционирующая система содержит много (или несколько) таких гиперциклов:

$$\dot{y}_i^j = \varphi(x_{i-1}^j, y_i^j) - \mu y_i^j + \eta y_i^k, \qquad \dot{x}_i^j = \psi(y_i^j, x_i^j), \qquad \dot{z}_i = \varkappa(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{y}, \boldsymbol{z}). \tag{3.83}$$

Взаимодействие между гиперциклами осуществляется путем мутаций (со скоростями μ, η) и конкуренции за низкомолекулярные предшественники (пищу) — Z_i.

СИММЕТРИЧНЫЕ СИСТЕМЫ

Симметричные модели в биохимии появились по аналогии с соответствующими радиотехническими устройствами — симметричными триггерами и мультивибраторами. Несколько вариантов таких схем было предложено Моно и Жакобом (1964) в качестве моделей управления синтезом ферментов (рис. 21). Подробное исследование симметричных триггеров Жакоба — Моно было предпринято Чернавским, Григоровым и Поляковой (1967), которые указали на большую роль этих механизмов в процессе дифференцировки тканей. Кроме того, эти авторы разделили воздействия, переключающие триггер, на два класса: специфические (возмущения переменных) и неспецифические (возмущения параметров). Последние являются значительно более эффективными регуляторами.

Симметричные схемы, за исключением некоторых деталей, можно представить как результат простого удвоения несимметричных. При этом если для возникновения автоколебаний в простейшем случае нужна модель второго порядка, то симметричная система должна иметь четвертый порядок. Простейший триггер может быть описан системой первого порядка (реакция с субстратным угнетением):

$$\dot{x} = \alpha - \beta x - \frac{x}{1 + x + \gamma x^2}. \tag{3.84}$$

Соответствующая симметричная модель второго порядка получается предельным переходом в одной из схем Чернавского, Григорова и Поляковой (1967):

$$\dot{x}_1 = \frac{\alpha}{1 + x_2^2} - x_1, \qquad \dot{x}_2 = \frac{\alpha}{1 + x_1^2} - x_2. \tag{3.85}$$

Это схема с перекрестным квадратичным угнетением.

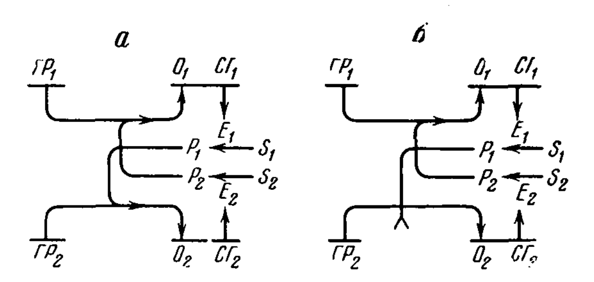


Рис. 21. Схемы Жакоба и Моно

а — перекрестная репрессия; *б* — репрессия и индукция (дерепрессия); $ГР_i$ — гены регуляторы; $О_i$ — операторы; $СГ_i$ — структурные гены; $Е_i$ — ферменты; для *а*: $Р_1$, $Р_2$ — корепрессоры; для *б*: $Р_1$ — индуктор; $Р_2$ — корепрессор

Перекрестное угнетение аналогично автокатализу. Это утверждение легко подтвердить с помощью предельного перехода, если, сохранив симметрию схемы, не требовать симметрии коэффициентов. Например, система

$$\dot{x}_1 = \frac{\alpha}{1 + x_2} - x_1, \qquad \varepsilon\dot{x}_2 = \frac{\alpha}{1 + x_1} - x_2 \tag{3.86}$$

переходит в уравнение

$$\dot{x}_1 = \frac{\alpha(1 + x_1)}{1 + \alpha + x_1} - x_1. \tag{3.87}$$

Была показана возможность возникновения автоколебаний в системе двух ферментативных реакций с перекрестным квадратичным угнетением (Spangler, Suell, 1961). Схема реакций имеет вид:

$$\begin{aligned} &\to S_1, S_1 + E_1 \rightleftarrows K_1 \to E_1 + P_1, P_1 \to, \quad 2P_1 + E_2 \rightleftarrows I_2,\\ &\to S_2, S_2 + E_2 \rightleftarrows K_2 \to E_2 + P_2, P_2 \to, \quad 2P_2 + E_1 \rightleftarrows I_1. \end{aligned} \tag{3.88}$$

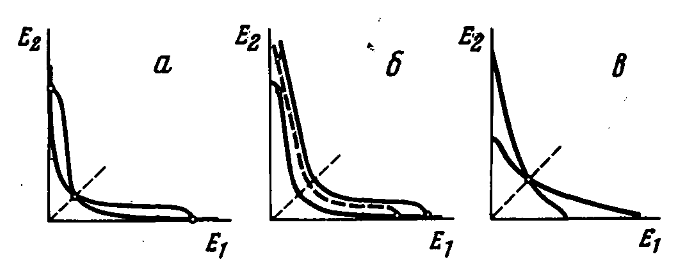


Рис. 22. Симметричный триггер Жакоба и Моно

а — три стационарных состояния; *б* — переключение при несимметричном изменении параметра, пунктиром показана бифуркация; *в* — переключение при симметричном изменении параметров

Схема (3.57) является несимметричным аналогом схемы (3.88). Дополнив схему рис. 21 реакциями распада тРНК и фермента, Чернавский, Григоров и Полякова (1967) в результате сильных упрощений получили следующую систему уравнений:

$$\dot{x}_1 = \frac{\alpha}{\beta + y_2^2} - \gamma x_1, \quad \dot{x}_2 = \frac{\alpha}{\beta + y_1^2} - \gamma x_2,$$
$$\dot{y}_1 = \delta x_1 - \varkappa y_1, \quad \dot{y}_2 = \delta x_2 - \varkappa y_2. \tag{3.89}$$

Здесь x_i — концентрации тРНК; y_i — концентрации ферментов. Концентрации активного и репрессированного оперона, репрессора и низкомолекулярных соединений считаются быстрыми переменными и исключены из модели методом КСК. Для простоты модель сделана абсолютно симметричной. Система (3.89) предельным переходом может быть сведена к системе (3.85) с сохранением свойств. При определенных значениях параметров в этих системах существуют три стационарных состояния (рис. 22, *а*): два устойчивых узла, разделенных седлом.

Как уже отмечалось, авторы разделили химические вещества на специфические (переменные модели) и неспецифические (параметры модели). Важной характеристикой является амплитуда триггера, т. е. отношение значений какой-либо переменной в двух различных устойчивых состояниях. Было показано, что амплитуда может быть сделана сколь угодно большой. Ясно, что для переключения триггера путем возмущения переменных величина этого возмущения должна быть порядка амплитуды. В то же время переключение путем временного изменения параметров может происходить при значительно меньших относительных изменениях. Например, при амплитуде, равной 1000, переключение достигается изменением одного из коэффициентов в 10 раз. Переключение при несимметричном возмущении параметров происходит вследствие слияния одного из узлов и седла (рис. 22, *б*). При переключении симметричным воздействием все три стационарные точки сливаются в одну (рис. 29, *в*).

ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ

АВТОКОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ В ГОМОГЕННОМ РАСТВОРЕ. КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ БРОМАТОМ

В этой главе описана группа однотипных реакций, первая из которых была обнаружена Б. П. Белоусовым. Белоусов (1959) описал колебания цвета раствора в ходе реакции окисления лимонной кислоты броматом; катализатором служили ионы церия. Он подобрал условия, при которых колебания наблюдались достаточно четко в течение нескольких десятков периодов и выявил некоторые существенные детали механизма реакции. Однако механизм, ответственный за колебания, остался невыясненным. Позже работа Белоусова была продолжена автором этой книги и его сотрудниками. Был открыт класс однотипных реакций, в ходе которых обнаружены автоколебания, и некоторые из них были исследованы достаточно подробно. Было показано, что в гомогенной химической системе могут осуществляться практически все колебательные режимы, которые наблюдаются в механических и электрических системах.

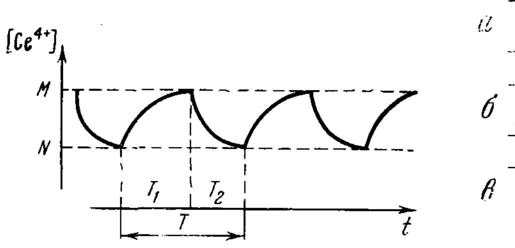
Хотя имеется удовлетворительная феноменологическая модель, позволившая сделать ряд предсказаний, детальный механизм до сих пор неясен. Этот механизм весьма сложен с химической точки зрения и включает десятки промежуточных соединений. При анализе механизма и построении математической модели такой сложной реакции данные о поведении системы в целом (зависимость динамики от параметров) имеют не меньшее значение, чем сведения об отдельных блоках (стадиях) системы. Это объясняется тем, что некоторые быстрые переменные, не оказывающие влияния на кинетику процессов в отдельно взятых частях системы, играют важную роль во взаимодействии этих частей.

Вполне удовлетворительная, с точки зрения автора, математическая модель автоколебательных реакций этого класса еще не построена. Феноменологическая модель, правильно описывающая зависимость кинетики реакции от основных параметров системы, приведена ниже.

В этой главе рассматриваются только системы идеального перемешивания. Волновые процессы, наблюдающиеся при протекании этих реакций в распределенных системах, описаны в главе 7.

СХЕМА РЕАКЦИИ

Для удобства изложения рассмотрим сначала упрощенную схему автоколебательной реакции на примере реакции, в которой восстановителем является малоновая кислота (МК), а катализатором — ионы церия (Жаботинский, 1964б). В ходе этой реакции наблюдаются колебания окраски раствора, вызванные колебаниями концентрации Ce^{4+}. Колебания концентрации Ce^{4+} показаны на рис. 23. Это — релаксационные колебания, период которых (T)



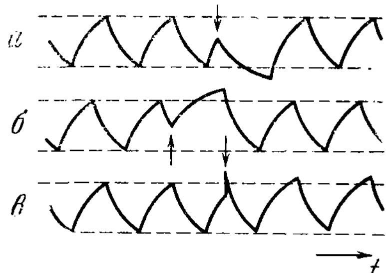


Рис. 23. Автоколебания концентрации Ce^{4+}

Рис. 24. Скачки фаз в ходе колебаний Ce^{4+}, вызываемые однократными добавками Br^- (*а*), Ag^+ (*б*), Ce^{4+} (*в*)

Стрелками указаны моменты добавления этих соединений

четко делится на две части: T_1 — фаза нарастания и T_2 — фаза падения концентрации Ce^{4+}. Соответственно по упрощенной схеме реакция состоит из двух стадий: в первой стадии трехвалентный церий окисляется броматом

$$Ce^{3+} \xrightarrow[H^+]{BrO_3^-} Ce^{4+}, \qquad (4.1)$$

во второй — четырехвалентный церий восстанавливается МК

$$Ce^{4+} \xrightarrow{МК} Ce^{3+}. \qquad (4.2)$$

Продукты восстановления бромата, образующиеся на стадии I, бромируют МК. Получающиеся бромпроизводные МК разрушаются с выделением Br^-. Бромид является сильным ингибитором реакции (4.1).

Колебательный процесс качественно можно описать следующим образом. Пусть в системе имеется некоторая концентрация Ce^{4+}. Тогда на стадии II образуется Br^-, который взаимодействует с активными частицами реакции (4.1) и с некоторой скоростью исчезает из системы. Если концентрация Br^- достаточно велика, то реакция (4.1) полностью заторможена. Когда $[Ce^{4+}]$, уменьшаясь в резуль-

тате реакции (4.2), достигает нижнего порогового значения, концентрация Br^- падает. Реакция (4.1) начинается с большой скоростью, и концентрация Ce^{4+} возрастает. При достижении верхнего порогового значения по $[Ce^{4+}]$ концентрация Br^- резко возрастает, что приводит к торможению реакции (4.1). После этого цикл повторяется.

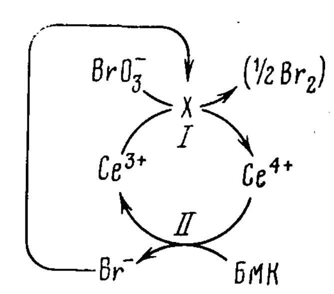


Рис. 25. Схема автоколебательной реакции окисления броммалоновой кислоты (БМК) броматом; катализатор — ионы церия

Эта схема подтверждается следующими экспериментами.

1. Малые количества Br^-, введенные в систему в фазе нарастания $[Ce^{4+}]$, вызывают переключение (рис. 24, *а*). Минимальное количество Br^-, вызывающее переключение, уменьшается к концу фазы T_1.

2. Br^-, добавленный в фазу T_2, удлиняет ее. Эффект тем сильнее, чем больше добавка и чем ближе она к концу фазы T_2.

3. Добавка Ag^+, связывающего Br^-, вызывает противоположные эффекты. Введение Ag^+ в фазу T_2 приводит к переключению (рис. 24, *б*), а добавка в фазу нарастания увеличивает T_1.

4. Если в систему, находящуюся в колебательном режиме, непрерывно подавать Br^- с малой скоростью, то колебания прерываются, при этом $[Ce^{4+}] \simeq N$ (N на рис. 23). После прекращения подачи Br^- колебания возобновляются.

5. Результат, аналогичный описанному, можно получить, если подавать в систему с малой скоростью Ce^{4+}.

6. Ce^{4+}, добавленный в фазу T_1, вызывает переключение (рис. 24, *в*).

Схема реакции представлена на рис. 25.

КЛАСС АВТОКОЛЕБАТЕЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ТИПА РЕАКЦИИ БЕЛОУСОВА

Приведенная схема автоколебательной реакции и данные об основных характеристиках отдельных стадий (стр. 94) показывают, какими свойствами должны обладать основные компоненты этой реакции.

Восстановитель должен легко окисляться окисленной формой катализатора и не должен реагировать непосредственно с броматом.

Кроме того, необходимо, чтобы восстановитель легко бромировался и бромпроизводные достаточно легко разлагались, выделяя Br^-. Этим требованиям удовлетворяют вещества с активной метиленовой группировкой.

Реакции окисления галоген-кислородными соединениями имеют сходную кинетику. Поэтому естественно предположить, что хлорат и йодат могут заменить бромат.

В качестве катализатора могут быть использованы вещества (прежде всего ионы переменной валентности), близкие к ионам церия как по величине окислительно-восстановительного потенциала, так и по кинетике реакций окисления и восстановления.

На основании приведенных соображений был испытан ряд реагентов и обнаружено большое количество однотипных колебательных химических реакций.

Колебания были получены в системах, где в качестве восстановителя использовались МК, БМК, щавелеоуксусная, ацетондикарбоновая, лимонная (ЛК) и яблочная кислоты, ацетоуксусный эфир (АУЭ) и ацетилацетон (АЦА). Все эти соединения содержат группировку β-дикетона.

Следует отметить, что имеется корреляция между пригодностью соединения в качестве восстановителя в автоколебательной реакции и его кетоенольным равновесием. Так, например, диэтиловый эфир малоновой кислоты практически не содержит енола и слишком медленно реагирует как с Ce^{4+}, так и с Br_2. При использовании этого восстановителя нам не удалось наблюдать колебаний. Ацетоуксусный эфир содержит ~ 7% енола, колебания в этом случае отмечены в широкой области изменения параметров. Ацетилацетон содержит ~ 80% енольной формы. Уже при комнатной температуре он столь активно реагирует непосредственно с броматом, что колебания практически не наблюдаются. Четкие колебания при использовании АЦА можно зарегистрировать лишь при температуре ~ 10°, но и при этой температуре побочный расход бромата и АЦА весьма велик.

Реакции с участием МК, БМК и ЛК качественно близки. Щавелевоуксусная, ацетондикарбоновая кислоты и АУЭ образуют другую группу более энергичных восстановителей.

Реакция с участием яблочной кислоты отличается от других реакций. В самой яблочной кислоте отсутствует β-дикетонная группировка, и скорость ее взаимодействия с Br_2 существенно ниже, чем у МК. Поэтому в ходе колебаний в растворе появляется и исчезает свободный Br_2, который можно легко экстрагировать хлороформом. Присутствие Br_2 обусловливает специфическую форму колебаний светопоглощения на начальном участке (рис. 26). В ходе реакции форма колебаний изменяется и при определенных условиях возникают двухчастотные колебания (рис. 27). Форма колебаний и характер их затухания в конце реакции показывают, что здесь

существенную роль играет щавелевоуксусная кислота, являющаяся промежуточным продуктом окисления яблочной кислоты.

В работе Касперека и Брюайса (Kasperek, Bruice, 1971) колебания наблюдались при использовании в качестве восстановителя малеиновой и диброммалоновой кислот.

Данные, показывающие зависимость частоты колебаний от вида восстановителя для двух катализаторов, приведены в табл. 1 (Жаботинский, 1964б). Эти данные получены при температуре ~16°, $[H_2SO_4]=1,5$ М.

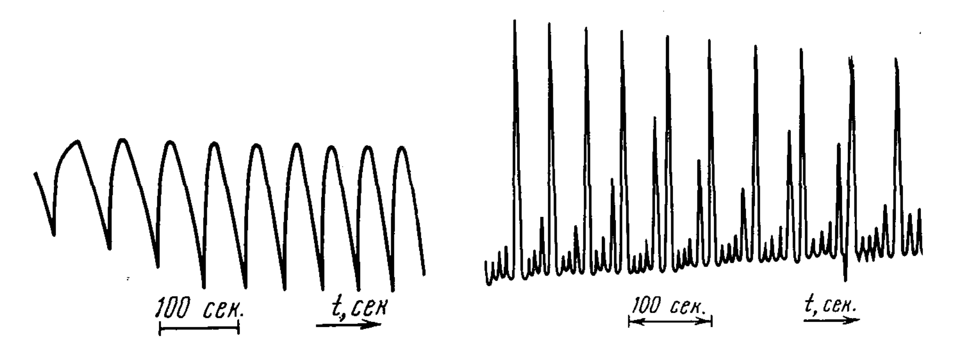


Рис. 26. Колебания оптической плотности раствора в ходе реакции с участием яблочной кислоты в качестве восстановителя

Рис. 27. Двухчастотные колебания в системе, где восстановителем служит яблочная кислота

Колебания в системе с АЦА регистрировались, как уже указано, при более низких температурах. Например, в системе [Ce] = = 0,001М, $[KBrO_3]$ = 0,15М, [АЦА] = 0,08М, $[H_2SO_4]$ = 3М при 10° период колебаний в начале реакции равен 8 сек.

Колебания были получены также в системах, где в качестве катализатора, кроме ионов церия, использовали ионы марганца и комплексные ионы железа, с 1,10-фенантролином и 2,2'-дипиридилом (Вавилин и др., 1969). Ниже приведен ряд стандартных окислительно-восстановительных потенциалов.

Полуреакция	E_0, в	Полуреакция	E_0, в
$Co^{2+} \rightleftarrows Co^{3+} + e$	1,81	$Fe(phen)_3^{2+} \rightleftarrows Fe(phen)_3^{3+} + e$	1,14
$Ce^{3+} \rightleftarrows Ce^{4+} + e$	1,61	$Fe(dip)_3^{2+} \rightleftarrows Fe(dip)_3^{3+} + e$	1,06
$Mn^{2+} \rightleftarrows Mn^{3+} + e$	1,51	$Fe^{2+} \rightleftarrows Fe^{3+} + e$	0,77
$Tl^{+} \rightleftarrows Tl^{3+} + 2e$	1,25		

Таблица 1

Зависимость частоты колебаний от вида восстановителя

Восстановитель	C_B^*, моль/л	$[KBrO_3]$, моль/л	Катализатор C=0,001 моль/л	$f \cdot 10^{-2}$, гц
Малоновая кислота	0,27	0,067	Ce	1,6
	0,27	0,067	Mn	2,2
Моноброммалановая кислота	0,13	0,067	Ce	0,9
	0,27	0,13	Mn	3,1
Ацетоуксусный эфир	0,26	0,067	Ce	6,7
	0,26	0,067	Mn	17
Щавелевоуксусная кислота	0,01	0,067	Ce	16
	0,02	0,067	Mn	9
Яблочная кислота	0,27	0,067	Ce	1,1
	0,27	0,067	Mn	3,3
Ацетондикарбоновая кислота	0,05	0,067	Ce	6
	0,2	0,067	Mn	5
Лимонная кислота	0,33	0,067	Ce	1,2
	0,27	0,067	Mn	0,8

Примечание. C_B — концентрация восстановителя, f — частота.

Потенциал пары кобальта слишком высок, Co^{2+} не окисляется броматом. Потенциал пары Fe^{2+}/Fe^{3+} слишком низок: ни один из перечисленных выше восстановителей не восстанавливает Fe^{3+} с заметной скоростью. Скорость реакций с участием ионов таллия, требующих двухэлектронного переноса, очень низкая. По-видимому, катализатором в этих автоколебательных реакциях могут быть ионы переменной валентности с одноэлектронным переходом и стандартным окислительно-восстановительным потенциалом, лежащим в интервале 1—1,6 в.

Реакции с комплексными ионами железа идут с большей скоростью, чем реакции, катализируемые церием или марганцем. По современным представлениям наличие постоянных лигандов ускоряет окислительные реакции за счет исключения перестройки первой гидратной оболочки ионов, которая лимитирует скорость реакции. Поэтому применение различных комплексных ионов может расширить диапазон стандартных потенциалов катализаторов этого класса реакций.

Хлорат и йодат не могут заменить бромат в качестве окислителя. Окислительно-восстановительные потенциалы в реакциях этих соединений с различными восстановителями (например, галогенидами) близки. Однако скорости реакций окисления вышеуказанных

катализаторов йодатом и хлоратом гораздо ниже скоростей окисления броматом. Следовательно, бромат остается единственным окислителем в этом классе реакций.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ГОМОГЕННОСТИ АВТОКОЛЕБАТЕЛЬНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

Для доказательства гомогенности исследуемых химических реакций было изучено влияние стенок реакционного сосуда и границы жидкость — газовая фаза на частоты колебаний и среднюю скорость реакций. При увеличении отношения поверхности к объему (S/V) на 3—4 порядка с помощью введения в реактор мелкорастертого стекла, кварца или хроматографической окиси алюминия получены следующие результаты.

1. В большинстве экспериментов частота колебаний оставалась постоянной в пределах точности измерений ($\sim$ 1%). В некоторых экспериментах уход частоты был больше, возможно за счет химических загрязнений, но никогда не превышал 10%. В описываемых опытах частота колебаний измерялась в одном эксперименте до введения в раствор мелкодисперсной взвеси и после ее введения. Таким образом исключались отклонения в частоте, вызываемые ошибками в исходных концентрациях.

2. Средняя скорость реакции, определяемая как полное обратное время протекания реакции (т. е. интервал времени от начала реакции до момента срыва колебаний), не изменялась в пределах воспроизводимости результатов ($\sim$ 20%).

3. Зависимость устойчивости макроколебаний от перемешивания и концентраций реагентов не изменялась. Регистрация в этом случае производилась с помощью пары точечных электродов.

Кинетика реакции не менялась также при использовании кювет из стекла, кварца, тефлона, платины и кюветы со стенками, покрытыми парафином.

Для проверки влияния границы раздела жидкость — газ на поверхность рабочей смеси осторожно наливали слой чистого растворителя (1,5M H_2SO_4) или дистиллированной воды. Опыты в этих случаях проводились без перемешивания. Исключение границы раздела жидкость — газ не влияло на результаты.

Полученные результаты показывают, что поверхность реактора и другие границы раздела фаз не влияют ни на ход данной периодической реакции, ни на зависимость устойчивости макроколебаний от перемешивания и концентраций реагентов.

В ходе большинства реакций описываемого класса, вследствие декарбоксилирования продуктов окисления карбоновых кислот в кислой среде, выделяется CO_2, поэтому с формальной точки зрения эти системы не являются строго гомогенными. Все данные о механизме этих колебательных реакций показывают, что углекислый газ

не имеет никакого отношения к этому механизму. Тем не менее были проведены прямые эксперименты, показывающие, что генерация клебаний в системе не зависит от CO_2. Например, реакция с участием МК (CO_2 выделяется) производилась как в обычных условиях, так и при интенсивном продувании N_2 или CO_2 через рабочий раствор. При этом концентрация CO_2 в растворе и ее зависимость от времени резко изменялись. Однако ход реакции во всех трех случаях не изменялся в пределах точности эксперимента.

В реакциях АУЭ CO_2 не выделяется на начальном участке реакции. В реакциях с АЦА CO_2 вообще не выделяется, так как в восстановителе отсутствуют карбоксильные группы, тем не менее колебания носят такой же характер, как и в реакциях с МК и другими восстановителями.

Таким образом, можно считать доказанным, что автоколебательные реакции этого класса являются гомогенными.

ОСНОВНЫЕ БЛОКИ АВТОКОЛЕБАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ БРОММАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Система с броммалоновой кислотой (БМК) представляется наиболее удобной для исследования механизма автоколебаний. В этом случае автоколебания начинаются сразу после смешения реагентов. Если же восстановитель — МК, то в начале реакции колебания обычно отсутствуют. Они появляются после накопления в растворе бромпроизводных МК (в основном БМК). Неколебательный участок может быть ликвидирован добавлением в систему БМК. Таким образом, при использовании БМК мы имеем на одно соединение меньше при сохранении всех важных особенностей реакции. Простейшим катализатором этой реакции является церий.

Рассмотрим важнейшие блоки системы.

Реакция окисления Ce^{3+} броматом, (4.1), по данным Нойеса и др. (Noyes, Fild, Körös, 1971), отвечает стехиометрическому уравнению

$$2BrO_3^- + 10Ce^{3+} + 12H^+ \rightarrow Br_2 + 10Ce^{4+} + 6H_2O. \qquad (4.3)$$

В работе Вавилина и Жаботинского (1969) было показано, что при избытке Ce^{3+} реакция в сильнокислой среде соответствует уравнению

$$HBrO_3 + 4Ce^{3+} + 4H^+ \rightarrow HOBr + 4Ce^{4+} + 2H_2O. \qquad (4.4)$$

При этом HOBr не взаимодействует с заметной скоростью ни с Ce^{3+}, ни с Ce^{4+}.

Реакция (4.1) носит автокаталитический характер. Семейство кривых, показывающих зависимость концентрации Ce^{4+} от времени, приведено на рис. 28. Эти кривые могут быть охарактеризованы

тремя величинами: периодом индукции T_i, во время которого концентрация Ce^{4+} близка к нулю, максимальной скоростью (v_m) и относительной квазистационарной концентрацией (c_k)

$c_k = [Ce^{4+}]/[Ce^{3+}]_0$, $[Ce^{3+}]_0$ — начальная концентрация Ce^{3+}, c_k стремится к единице с ростом кислотности и слабо зависит от остальных параметров системы. T_i не зависит от начальной концентрации Ce^{3+} и уменьшается с ростом концентрации протонов и бромата. v_m пропорциональна концентрациям Ce^{3+}, бромата и кислотности.

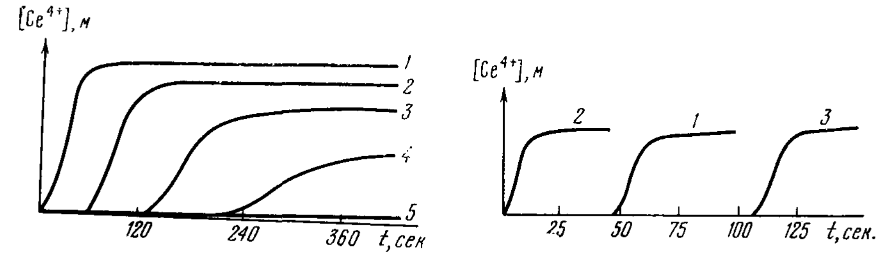


Рис. 28. Кинетика реакции (4.1) при разных концентрациях H_2SO_4

$[Ce^{3+}]_0 = 1{,}5 \cdot 10^{-4}$, $[KBrO_3]_0 = 1 \cdot 10^{-3}$, $[H_2SO_4]$: *1* — 4; *2* — 2,5; *3* — 1,5, *4* — 1; *5* — 0,75М; $T = 40°$ C

Рис. 29. Влияние добавок Ag^+ и Br^- в исходную смесь на индукционный период реакции (4.1)

1 — без добавок; *2* — $AgNO_3$; *3* — KBr

Период индукции связан с присутствием в системе ионов Br^-. Действительно, добавление малых количеств Br^- резко удлиняет T_i; напротив, добавление Ag^+ или HOBr уменьшает T_i (рис. 29). Проба, взятая из раствора в то время, когда концентрация Ce^{4+} быстро возрастает, и добавленная к точно такой же системе в момент смещения, приводит к исчезновению индукционного периода (отношение объема добавки к объему системы 1 : 10). Добавление Ce^{4+} практически не влияет на T_i.

Реакция (4.1), включающая одноэлектронные переходы ($Ce^{3+} \to \to Ce^{4+}$), должна идти с участием свободных радикалов типа $BrO^{\bullet}$ или $BrO_2^{\bullet}$. Бромид тормозит реакцию, конкурируя с Ce^{3+} за эти радикалы. Конечные или промежуточные продукты реакции (4.1), взаимодействуя с Br^-, снижают его концентрацию, что приводит к самоускорению реакции.

Если обратиться к конкретным схемам, то автокатализ такого типа может реализоваться многими способами. Мы будем предполагать, что происходит разветвленная цепная реакция с размножением промежуточного продукта восстановления $HBrO_3$. Бромид является катализатором распада автокатализатора и уничтожается в ре-

зультате взаимодействия с другим продуктом реакции. Конкретные схемы будут приведены ниже.

Реакция Ce^{4+} с БМК. У этой реакции много общего с хорошо изученными реакциями МК с Ce^{4+} и Mn^{3+} (Sengupta, Aditja, 1963; Yadav, Bhagwat, 1964; Лайтинен, 1966; Уотерс, 1966). Эти реакции имеют первый порядок по концентрациям окислителя и восстановителя.

Реакция Ce^{4+} с БМК в начале имеет небольшое ускорение, а затем концентрация Ce^{4+} падает по экспоненте (реакция идет при большом избытке БМК). Кинетика реакции может быть приближенно описана уравнением

$$\frac{d[Ce^{4+}]}{dt} = -k[Ce^{4+}][\text{БМК}], \tag{4.5}$$

где k зависит от кислотности и слабо уменьшается с ростом концентрации БМК. $k \simeq 0{,}7$ $M^{-1}\cdot$сек$^{-1}$ при следующих значениях параметров: $[H_2SO_4] = 1{,}5$ М, $Ce(SO_4)_2 = 1\cdot 10^{-3}$ М, [БМК] $=(10^{-1} \div 10^{-2})$ М, $t = 40°$. Бромид выделяется параллельно появлению Ce^{4+}. При $[Ce^{4+}] \ll$ [БМК], по-видимому, идут две брутто-реакции:

$$2Ce^{4+} + \text{БМК} + H_2O \rightarrow C_3Br(OH)H_2O_4 + 2Ce^{3+} + 2H^+, \tag{4.6}$$

$$C_3Br(OH)H_2O_4 \rightarrow C_2H_2O_3 + H^+ + Br^- + CO_2. \tag{4.7}$$

Реакция (4.6) может быть представлена следующей цепью:

$$Ce^{4+} + CHBr(COOH)_2 \rightarrow \dot{C}Br(COOH)_2 + Ce^{3+} + H^+, \tag{4.8}$$

$$Ce^{4+} + \dot{C}Br(COOH)_2 + H_2O \rightarrow CBr(OH)(COOH)_2 + Ce^{3+} + H^+. \tag{4.9}$$

Индуцированное разложение бромпроизводных малоновой кислоты. HOBr и Br_2, выделяющиеся в реакциях (4.3) и (4.4), бромируют БМК, в результате образуется диброммалоновая кислота (ДБМК). В сильнокислых средах ДБМК распадается до дибромуксусной кислоты (ДБУК), которая, в свою очередь, бромируется до трибромуксусной кислоты (ТБУК) (Muus, 1935). БМК сравнительно быстро окисляется ионом Ce^{4+}, при этом выделяется Br^-. ДБМК окисляется Ce^{4+} медленно, а ДБУК и ТБУК практически не окисляются. Однако Дегн (Degn, 1967) показал, что добавки этих соединений в полную систему блокируют колебания за счет торможения реакции (4.1), причем БМК наименее эффективна в этом отношении.

Ранее было установлено, что реакция окисления МК ионами Ce^{4+} индуцирует окисление уксусной и муравьиной кислот (Yadav, Bhagwat, 1964), которые сами по себе не восстанавливают Ce^{4+}. Аналогичные данные по индуцированному окислению спирта при восстановлении ионов Mn^{3+} МК приведены в книге Уотерса (1966).

Эти индуцированные реакции идут с участием радикалов, образующихся в реакциях типа (4.8).

Исследование различных математических моделей описываемой автоколебательной реакции показало, что нужная форма колебаний во всем диапазоне параметров обеспечивается только при «сверхрегенерации» Br^- в ходе реакции. Такая сверхрегенерация возможна лишь при распаде части бромпроизводных, получающихся при бромировании исходного восстановителя. Это позволяет предположить, что в ходе колебательной реакции бромпроизводные малоновой кислоты могут разлагаться (с выделением Br^-) в результате индуцированного разложения. Действительно, было показано (Вавилин, Жаботинский, 1969), что бромид выделяется с заметной скоростью в системе, содержащей Ce^{4+}, МК и ТБУК. Бромид выделяется также при прямом окислении БМК и ДБМК четырехвалентным церием, однако добавление МК и в этих случаях значительно увеличивает скорость появления Br^-.

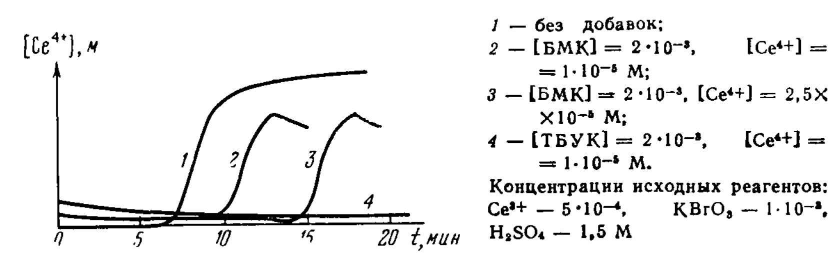
Индуцированное разложение ТБУК было изучено более детально. В этом случае индукторами могут быть МК, БМК и ДБМК. Скорость выделения Br^- достигает максимума через некоторое время после начала реакции. Была исследована зависимость фактора индукции от концентрации Ce^{4+} и ТБУК. Фактор индукции был определен как отношение полного количества Br^-, выделяющегося в системе, к исходному количеству Ce^{4+}. Он растет с увеличением ТБУК и падает с увеличением $[Ce^{4+}]$. Зависимость фактора индукции от $[Ce^{4+}]$ (табл. 2) можно легко объяснить. Действительно, окисление МК ионом Ce^{4+} идет по одноэлектронному механизму. Образующиеся радикалы могут окисляться Ce^{4+} или реагировать с ТБУК. Таким образом, Ce^{4+} и ТБУК оказываются конкурентными реагентами.

Скорость появления Br^- в системе возрастает с увеличением концентраций Ce^{4+}, МК, ТБУК. Концентрации Br^- определяли через

Таблица 2

Зависимость фактора индукции от $[Ce^{4+}]$ и интервала времени между началом реакции и моментом введения $AgNO_3$ (концентрации реагентов указаны в тексте)

$10^4[Ce^{4+}]_0$, М	Фактор индукции		
	0	15 мин.	45 мин.
6	1,4	0,94	0,8
3,6	2,3	1,4	1,2
1,2	3,9	2,5	2,2
0,6	4,7	3,0	2,6



1 — без добавок;
2 — [БМК] = $2 \cdot 10^{-3}$, $[Ce^{4+}]$ = $1 \cdot 10^{-5}$ М;
3 — [БМК] = $2 \cdot 10^{-3}$, $[Ce^{4+}]$ = $2{,}5 \times 10^{-5}$ М;
4 — [ТБУК] = $2 \cdot 10^{-3}$, $[Ce^{4+}]$ = $1 \cdot 10^{-5}$ М.
Концентрации исходных реагентов: Ce^{3+} — $5 \cdot 10^{-4}$, $KBrO_3$ — $1 \cdot 10^{-3}$, H_2SO_4 — 1,5 М

Рис. 30. Торможение реакции (4.1) добавками бромкарбоновых кислот и Ce^{4+} при 30°

30 мин. после добавки $AgNO_3$ в систему [ТБУК] = $1 \cdot 10^{-2}$, [МК] = $1 \cdot 10^{-2}$, $[AgNO_3] = 1 \cdot 10^{-2}$, $[H_2SO_4] = 1{,}5\,M$, $T = 20°$ (табл. 2). Дополнительные сведения были получены при изучении действия бромпроизводных на реакцию окисления Ce^{3+} броматом [реакция (4.1)]. Добавки МК, БМК, ДБМК, ТБУК не изменяют период индукции реакции (4.1). Не изменяется величина T_i и при добавке Ce^{4+}. Однако если добавлять в систему Ce^{4+} и бромпроизводные одновременно, индукционный период значительно увеличивается, причем ТБУК и ДБМК более эффективны, чем БМК. Индукционный период возрастает с увеличением концентрации Ce^{4+} и бромпроизводных (рис. 30).

В случае с БМК возрастание T_i может быть объяснено появлением Br^- в результате прямого окисления БМК ионом Ce^{4+}. При использовании ТБУК или ДБМК бромид, по-видимому, образуется в результате окисления этих соединений, индуцированного реакцией Ce^{4+} с одним из продуктов восстановления бромата.

ЗАВИСИМОСТЬ РЕЖИМА КОЛЕБАНИЙ ОТ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИСХОДНЫХ РЕАГЕНТОВ

Концентрации бромата, церия и броммалоновой кислоты являются специфическими параметрами системы. Зависимость режима колебаний от этих параметров была детально изучена (Вавилин

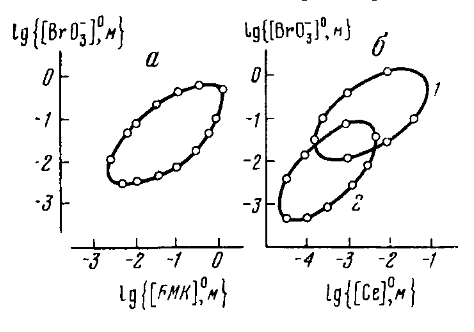


Рис. 31. Сечения области существования автоколебаний в системе с броммалоновой кислотой

а — $[Ce]^0 = 1 \cdot 10^{-3}$;
б: 1 — $[БМК]^0 = 3{,}2 \cdot 10^{-1}$;
2 — $[БМК]^0 = 1 \cdot 10^{-2}$ М

и др., 1967). Температура и кислотность среды очень сильно влияют на динамику системы. Однако это — неспецифические параметры, которые воздействуют практически на все элементарные процессы в системе. Поэтому зависимость от этих параметров исследована только качественно.

Колебания наблюдаются в диапазоне концентраций H_2SO_4 от 0,5 до 8 *М*. Повышение кислотности ускоряет реакцию окисления Ce^{3+} броматом и влияет на колебания аналогично увеличению концентрации бромата. При высоких кислотностях ($[H_2SO_4]$ =

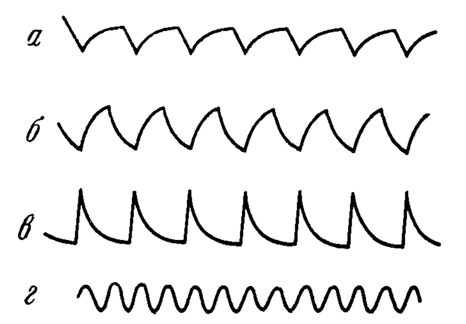


Рис. 32. Форма автоколебаний в различных точках области существования колебаний

Объяснение в тексте

= 6—8*М*) бромат расходуется в побочных реакциях, что приводит к быстрому затуханию колебаний. Частота колебаний сильно увеличивается с ростом температуры (Q_{10} = 2,5).

Область существования колебаний

В пространстве начальных концентраций реагентов (церия, БМК и $HBrO_3$) была найдена область существования колебаний. Считалось, что колебаний в системе нет, если они не начинались по истечении 1000 сек. после смешения реагентов. На рис. 31, *а*, *б* показаны сечения области существования колебаний. Колебания наблюдаются при изменении начальных концентраций BrO_3^- и БМК на три порядка, а церия — на четыре порядка.

Качественное поведение в различных точках области существования колебаний

Типы колебательных режимов в данной химической системе в основном зависят от величины начальных концентраций бромата и броммалоновой кислоты. Во многих случаях удобно использовать параметр $\alpha = [KBrO_3]/[БМК]$. Изменения концентрации церия менее существенны.

Выход системы на колебательный режим. Система выходит на колебательный режим через некоторое время T^* после смешения реагентов, при этом концентрация Ce^{4+} падает тем быстрее, чем

меньше величина параметра α. Обычно по истечении времени T^* в системе устанавливаются стационарные автоколебания. Установившемуся колебательному режиму соответствует определенное отношение концентраций Ce^{3+} и Ce^{4+}. Если исходным реагентом является не Ce^{4+}, а смесь Ce^{3+} и Ce^{4+} в отношении, соответствующем установившемуся колебательному режиму, то колебания в системе начинаются сразу.

Форма колебаний определяется в основном начальными концентрациями бромата и броммалоновой кислоты. Высоким значениям α ($\alpha \geqslant 3$) соответствует форма колебаний, показанная на рис. 32, *а*, малым значениям α ($\alpha \leqslant 0{,}3$) — форма колебаний, представленная на рис. 32, *в*. В случае $\alpha \leqslant 0{,}3$ время нарастания концентрации Ce^{4+} (T_1) в 4—8 раз меньше времени спада (T_2), тогда как при $\alpha \geqslant 3$, наоборот, время нарастания в 2—3 раза больше времени спада. Промежуточным значениям α соответствует форма колебаний, приведенная на рис. 32, *б*. На границе области существования наблюдаются квазигармонические колебания (рис. 32, *г*).

Количественное исследование зависимости характеристик колебаний от значений начальных концентраций реагентов

Амплитуда, период и другие характеристики колебательного режима измеряли по первым периодам, в виду того что процесс нестационарен (измерения проводили в закрытой системе).

Период колебаний. Пределы изменения периода колебаний во всей области существования составляют от нескольких секунд до нескольких сотен секунд, т. е. более двух порядков. Период колебаний обратно пропорционален логарифмам концентраций бромата и БМК (рис. 33) и линейно зависит от логарифма концентрации церия (рис. 34).

Как уже отмечалось, период колебаний можно разделить на две части — время нарастания концентрации Ce^{4+} (T_1) и время спада концентрации Ce^{4+} (T_2). При увеличении концентрации бромата T_1 уменьшается незначительно (в 1,5—2 раза), а T_2 — существенно (в 5—10 раз). При увеличении концентрации БМК T_2 уменьшается незначительно (в 1,5—2 раза), а T_1 — существенно (в 4—10 раз).

Минимальная и максимальная концентрации Ce^{4+} в ходе колебаний. С увеличением концентрации БМК как минимальное (N), так и максимальное (M) значения концентрации Ce^{4+} падают, тогда как при увеличении концентрации бромата эти величины возрастают (рис. 35). Относительные минимальная и максимальная концентрации Ce^{4+} уменьшаются с увеличением полной концентрации церия в системе (рис. 36, *а*). Однако при больших концентрациях

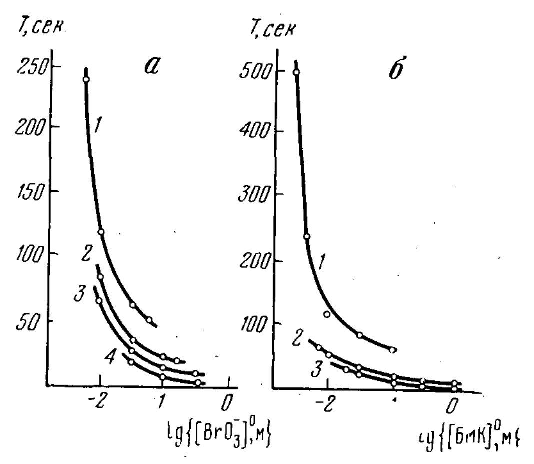


Рис. 33. Зависимость периода автоколебаний от исходных концентраций бромата (*а*) и БМК (*б*) при 40°

$[Ce^{4+}]^0 = 1 \cdot 10^{-3}$, $[H_2SO_4] = 1,5$;
а: *1* — $[БМК]^0 = 1 \cdot 10^{-2}$,
2 — $[БМК]^0 = 3,2 \cdot 10^{-2}$,
3 — $[БМК]^0 = 1 \cdot 10^{-1}$,
4 — $[БМК]^0 = 3,2 \cdot 10^{-1}$;
б: *1* — $[BrO_3^-]^0 = 1 \cdot 10^{-2}$,
2 — $[BrO_3^-]^0 = 5 \cdot 10^{-2}$,
3 — $[BrO]^0 = 1 \cdot 10^{-1}$М

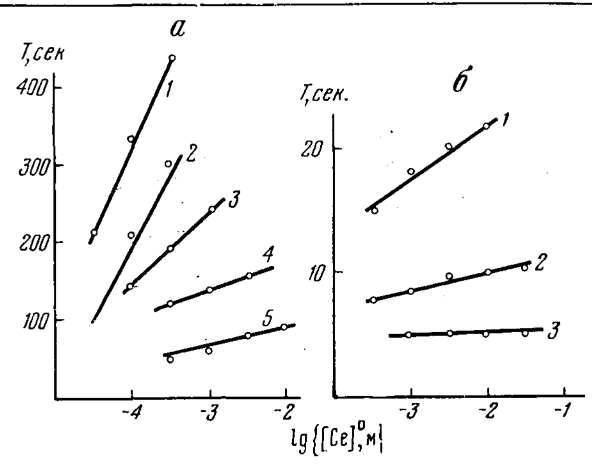


Рис. 34. Зависимость периода автоколебаний от концентрации церия при [БМК], равной $1 \cdot 10^{-2}$ (*а*) и $3,2 \cdot 10^{-1}$ (*б*), $[H_2SO_4] = 1,5$ М; при 40° С

а: *1* — $[BrO_3^-]^0 = 1 \cdot 10^{-3}$,
2 — $[BrO_3^-]^0 = 3,2 \cdot 10^{-3}$,
3 — $[BrO_3^-]^0 = 5 \cdot 10^{-3}$,
4 — $[BrO_3^-]^0 = 1 \cdot 10^{-2}$,
5 — $[BrO_3^-]^0 = 3,2 \cdot 10^{-2}$,
б: *1* — $[BrO_3^-]^0 = 3,2 \cdot 10^{-2}$,
2 — $[BrO_3^-]^0 = 1 \cdot 10^{-1}$,
3 — $[BrO_3^-]^0 = 3,2 \cdot 10^{-1}$М

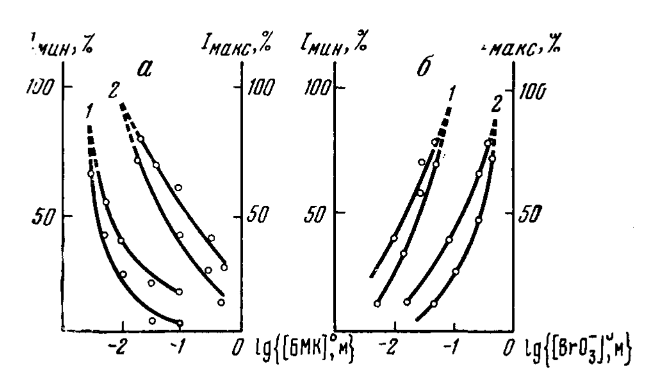


Рис. 35. Зависимость относительных максимальной и минимальной концентраций Ce^{4+} от исходных концентраций БМК (*а*) и бромата (*б*)

а: *1* — $[BrO_3^-]^0 = 1 \cdot 10^{-2}$, *2* — $[BrO_3^-]^0 = 1 \cdot 10^{-1}$; *б*; *1* — $[БМК]^0 = 1 \cdot 10^{-2}$, *2* — $[БМК]^0 = 3{,}2 \cdot 10^{-1}$ М.
Остальные условия см. подпись к рис. 33

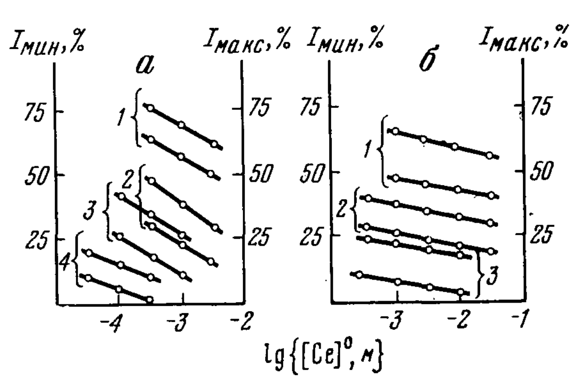


Рис. 36. Зависимость относительных максимальной и минимальной концентраций Ce^{4+} от полной концентрации церия при $[БМК]^0 = 1 \cdot 10^{-2}$ (*а*) и $3{,}2 \cdot 10^{-1}$ М (*б*)

а; *1* — $[BrO_3^-]^0 = 3{,}2 \cdot 10^{2-}$,
2 — $[BrO_3^-]^0 = 1 \cdot 10^{-2}$,
3 — $[BrO_3^-]^0 = 5 \cdot 10^{-3}$,
4 — $[BrO_3^-]^0 = 1 \cdot 10^{-3}$,

б: *1* — $[BrO_3^-] = 3{,}2 \cdot 10^{-1}$,
2 — $[BrO_3^-]^0 = 1 \cdot 10^{-1}$,
3 — $[BrO_3^-] = 3{,}2 \cdot 10^{-2}$.
Остальные условия см. подпись к рис. 33

окислителя и восстановителя относительная концентрация Ce^{4+} в ходе колебаний практически не зависит от полной концентрации церия в системе (рис. 36, *б*).

Эволюция колебательного режима

Ввиду необратимого расходования бромата и БМК, колебательный режим постепенно изменяется и через некоторое время колебания исчезают. В точках с большим α постоянная составляющая

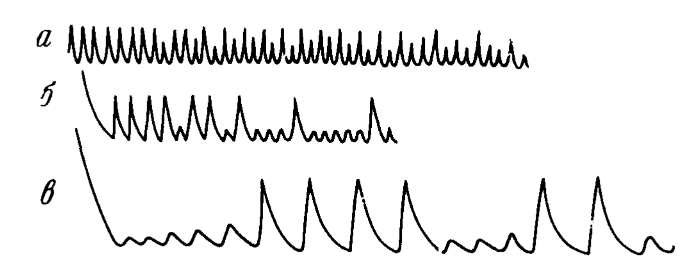


Рис. 37. Двухчастотные колебания в системе с броммалоновой кислотой

Объяснение в тексте

концентрации увеличивается, амплитуда колебаний стремится к нулю, период колебаний обычно уменьшается в 1,5—2 раза. В случае небольших концентраций БМК и бромата амплитуда колебаний изменяется незначительно, в то время как период быстро возрастает. При этом, когда α мало, средняя концентрация Ce^{4+} незначительно уменьшается; когда же α имеет промежуточные значения, средняя концентрация Ce^{4+} незначительно увеличивается.

В точках с большими концентрациями бромата и БМК и небольшими значениями α наблюдаются двухчастотные колебания. Двухчастотные колебания обычно появляются в результате эволюции одночастотного режима (рис. 37, *а*), а в некоторых случаях возникают сразу же после выхода системы на колебательный режим (рис. 37, *б*, *в*). Двухчастотные колебания в ходе реакции переходят в одночастотные. С увеличением начальной концентрации церия эволюция в системе протекает быстрее.

Чем ближе к границе области существования, тем меньше суммарное число наблюдаемых периодов колебаний. Если в центре области существования общее число периодов колебаний достигает нескольких сотен, то на границе области — двух-трех десятков и менее.

Системы с другими восстановителями и катализаторами

Система церий — малоновая кислота. Основные зависимости от параметров те же, что и для системы с БМК. Область колебаний имеет ту же форму, но больше по размеру. Набор колебательных режимов богаче (Вавилин и др., 1967). Как и в системе с БМК, всюду, кроме окрестности границ области колебаний, максимальная (M) и минимальная (N) концентрации Ce^{4+} в ходе колебаний пропорциональны полной концентрации церия. M и N монотонно растут с увеличением концентрации бромата и с уменьшением концентрации МК. Период колебаний изменяется в пределах от 0,3 до 1000 сек. при 40° и обратно пропорционален концентрациям бромата и МК.

Системы с ферроином. Период колебаний существенно меньше, чем у систем с церием или марганцем (Вавилин и др., 1969). Границы области колебаний имеют сложную форму. Зависимости периода колебаний от концентраций окислителя и восстановителя немонотонны. Внутри области колебаний максимальная и минимальная концентрации Ce^{4+} пропорциональны полной концентрации катализатора.

ОБСУЖДЕНИЕ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ

Конечные продукты. Конечными продуктами реакции являются различные бромпроизводные восстановителя, CO_2 и H_2O. Муравьиная кислота, которая может быть конечным продуктом окисления МК четырехвалентным церием, окисляется броматом до CO_2 и H_2O. После окончания реакций с участием БМК или МК с помощью хроматографии обнаружены броммалоновая, диброммалоновая и дибромуксусная кислоты. Показано, что концентрации этих продуктов зависят от соотношений исходных концентраций окислителя и восстановителя, однако количественное определение не проводилось (Жаботинский, 1970; Bornmann et al., 1972). В ходе реакции с БМК при избытке бромата и $t = 20°$ выделяется приблизительно 0,9 эквивалента CO_2 на одну грамм-молекулу БМК. Нагревание реакционной смеси до 80° вызывает дополнительное выделение еще 0,6 эквивалента CO_2.

Участие свободных радикалов. Наличие катализатора с одноэлектронным переходом делает участие свободных радикалов весьма вероятным во многих элементарных реакциях. Все попытки обнаружить эти радикалы методом электронного парамагнитного резонанса кончились неудачно. Однако добавки веществ, перехватывающих свободные радикалы, в частности, виниловых мономеров, приводят к прекращению колебаний.

Механизм реакции (4.1) и ее ингибирование бромидом. Из всех реакций с участием бромата наиболее подробно изучена реакция

$$HBrO_3 + 5HBr \rightarrow 3Br_2 + 3H_2O. \qquad (4.10)$$

Кинетика этой реакции при избытке Br^- описывается уравнением (Scrabal, Schreiner, 1935; Sigalla, 1958):

$$\frac{d[BrO_3^-]}{dt} = -[BrO_3^-][H^+]^2\{k_1[Br^-] + k_2[Br^-]^2\}. \qquad (4.11)$$

Скрабаль предложил следующую схему этой реакции:

1. $2H^+ + BrO_3^- + Br^- \rightarrow Br_2O_2 \cdot H_2O$,
2. $Br_2O_2 \cdot H_2O \rightarrow BrO_2H + BrOH$,
3. $Br_2O_2 \cdot H_2O + Br^- \rightarrow BrO_2^- + Br_2 + H_2O$,
4. $2H^+ + BrO_2^- + Br^- \rightarrow Br_2O \cdot H_2O$, (4.12)
5. $H^+ + Br_2O \cdot H_2O + Br^- \rightarrow Br_3OH + H_2O$,
6. $Br_3OH \rightarrow BrOH + Br_2$,
7. $H^+ + BrOH + Br^- \rightarrow Br_2 + H_2O$.

Стадии 2 и 3 определяют скорость реакции в кислой среде. Более простая схема, которую приводят многие авторы (Hinshelwood, 1947; Edwards, 1952), включает реакции:

$$HBrO_3 + HBr \xrightarrow{\text{медленно}} HBrO_2 + HBrO_2,$$

$$HBrO_2 + HBr \xrightarrow{\text{быстро}} 2HBrO,$$

$$HBrO + HBr \xrightarrow{\text{быстро}} Br_2 + H_2O. \qquad (4.13)$$

Хотя действительный механизм реакции (4.10) не установлен, все авторы считают, что реакция идет через стадии двухэлектронного переноса и свободные радикалы не образуются.

Реакции бромата с H_2O_2 и сульфитом (Young, 1950; Taube, 1956), по мнению исследовавших их авторов, также не включают стадий одноэлектронного переноса. Тем не менее эти реакции способны инициировать полимеризацию винильных мономеров, что является общепризнанным, хотя и не абсолютно надежным, тестом на присутствие свободных радикалов (Бемфорд и др., 1961).

Механизм реакции (4.1) остается неясным. Все предложенные до сих пор схемы реакции не позволяют объяснить экспериментальные зависимости скорости от параметров. Например, была предложена (Noyes et al., 1972) схема разветвленной цепной реакции:

$$HBrO_3 + HBrO_2 \rightarrow 2BrO_2^{\cdot} + H_2O, \qquad (4.14)$$

$$Br\dot{O}_2 + Ce^{3+} + H^+ \rightarrow HBrO_2 + Ce^{4+}, \qquad (4.15)$$

$$2HBrO_2 \rightarrow HBrO_3 + HBrO. \qquad (4.16)$$

Эту схему следует дополнить реакцией зарождения цепи, например:

$$HBrO_3 \rightleftarrows OH^{\bullet} + BrO_2^{\bullet}. \qquad (4.17)$$

Однако схема (4.14—4.17) ни при каких значениях констант скорости не дает нужной зависимости:

$$v_{макс} = \frac{d\,[Ce^{4+}]}{dt}\bigg|_{макс} = \alpha\,[Ce^{3+}]_0\,[HBrO_3]. \qquad (4.18)$$

Если лимитирующей скорость стадией является (4.14), то $v_{макс}$ не зависит от начальной концентрации Ce^{3+}. Если лимитирующая стадия — (4.15), то $v_{макс}$ пропорциональна $[Ce^{3+}]_0^2$. К такому же результату приводят и другие схемы, включающие разветвленную цепную реакцию.

Зависимость (4.18) могут дать схемы с неразветвленной цепной реакцией:

$$HBrO_3 \rightarrow R_1, \quad R_1 + Ce^{3+} + H^+ \rightarrow R_2 + Ce^{4+},$$
$$R_2 + HBrO_3 \rightarrow R_1. \qquad (4.19)$$

Однако химическая расшифровка схемы (4.19) приводит к искусственным и малоправдоподобным механизмам.

Ингибирование реакции (4.1) бромидом происходит, по-видимому, в результате реакций

$$BrO_2^{\bullet} + H^+ + Br^- \rightarrow HBrO_2 + Br^{\bullet}, \quad 2Br^{\bullet} \rightarrow Br_2,$$
$$BrO^{\bullet} + H^+ + Br^- \rightarrow HOBr + Br^{\bullet},$$
$$HBrO_2 + H^+ + Br^- \rightarrow 2HOBr. \qquad (4.20)$$

Бромирование. Бромирование может идти двумя путями, которые существенно различны по отношению к такой важной переменной, как концентрация бромида:

$$RCH + Br_2 \rightarrow RCBr + H^+ + Br^-, \qquad (4.21)$$
$$RCH + HOBr \rightarrow RCBr + H_2O. \qquad (4.22)$$

В настоящее время отсутствуют надежные данные об относительном вкладе этих двух реакций.

Индуцированное выделение Br^- из бромпроизводных. Радикалы, образующиеся при взаимодействии Ce^{4+} с восстановителем, могут реагировать со многими типами молекул в растворе. Учет всех возможных реакций в настоящее время нереален. Приведем одну из гипотетических схем разложения ТБУК, индуцированного реакцией окисления БМК:

$$Ce^{4+} + CHBr\,(COOH)_2 \rightarrow \dot{C}Br\,(COOH)_2 + Ce^{3+} + H^+,$$
$$\dot{C}Br\,(COOH)_2 + H_2O \rightarrow H^+ + Br^- + \dot{C}OH\,(COOH)_2, \qquad (4.23)$$
$$\dot{C}OH\,(COOH)_2 + Ce^{4+} \rightarrow CO\,(COOH)_2 + Ce^{3+} + H^+,$$

$$\dot{C}OH\,(COOH)_2 + CBr_3COOH \to H^+ + Br^- + CO\,(COOH)_2 +$$
$$+ \dot{C}Br_2COOH,$$
$$\dot{C}Br_2COOH + Ce^{3+} + H^+ \to Ce^{4+} + CHBr_2COOH. \qquad (4.23)$$

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

При наличии сложной и недостаточно изученной системы математическая модель должна строиться путем подбора полуфеноменологической модели и последующей ее расшифровки в полную химическую схему. До сих пор эта программа полностью не выполнена. Ниже представлена феноменологическая модель, обеспечивающая в главных чертах правильное описание системы.

Выберем переменные, которые должны быть включены в модель. Одночастотные колебания могут быть хорошо смоделированы системой обыкновенных дифференциальных уравнений второго порядка. Следовательно, в принципе достаточно выделить две существенные переменные. Однако в нашем случае удобно в исходную модель включить три переменные: а) концентрацию ионов Ce^{4+} — основную величину, регистрируемую в эксперименте; б) концентрацию автокатализатора стадии I (как следует из вышеизложенного, это — промежуточный продукт восстановления бромата до гипобромита); в) концентрацию бромида — ингибитора стадии I. Такой выбор существенных переменных обеспечивает непосредственное сопоставление модели почти со всеми имеющимися в настоящее время экспериментальными данными. Обозначим $[Ce^{4+}]$ через x, концентрацию автокатализатора — через y и $[Br^-]$ — через z.

Построим модель в несколько этапов, постепенно усложняя ее. Исследуемая реакция содержит три основных процесса: автокатализ, реакцию восстановления первого порядка и реакцию торможения автокатализа. Поэтому в качестве исходной модели возьмем следующую схему:

$$A \xrightarrow{k'_1} Y \xrightarrow{k_3} X \xrightarrow{k_4} Z \xrightarrow{k_5} \qquad (4.24)$$
(обратная связь k_2: от Z к Y)

Здесь Y, образующийся из исходного вещества A в результате автокаталитической реакции, исчезает по реакции первого порядка, давая X. Последний также распадается в реакции первого порядка, давая Z, который является катализатором распада активного продукта Y (т. е. отрицательным катализатором стадии I). Z также распадается в реакции первого порядка. Схеме (4.24) соответствует система уравнений

$$\dot{y} = k_1 y - k_2 y z, \qquad \dot{x} = k_3 y - k_4 x, \qquad \dot{z} = k_4 x - k_5 z, \qquad (4.25)$$

где $k_1 = k'_1 - k_3$.

В системе (4.25) осуществляются автоколебательные режимы с мягким и жестким возбуждением.

Теперь включим в модель постоянный катализатор (церий). Будем считать, что скорость автокаталитической реакции пропорциональна концентрации Ce^{3+}. Учтем, что $[Ce^{3+}] + [Ce^{4+}] = c$, тогда система уравнений будет иметь вид

$$\dot{y} = k_1 (c - x)\, y - k_2 yz,$$
$$\dot{x} = k_3 (c - x)\, y - k_4 x,$$
$$\dot{z} = k_4 x - k_5 z. \tag{4.26}$$

Система (4.26) правильно описывает форму колебаний лишь при небольших отношениях концентрации бромата к концентрации восстановителя. Однако она не дает нужной формы колебаний во всем пространстве параметров: $[NaBrO_3] = A$, $[БМК] = B$, $[Ce]_0 = c$. Кроме того, в области колебаний z (концентрация Br^-) нигде не является быстрой переменной. Тем не менее в части пространства параметров модель (4.26) удовлетворительно описывает систему.

Модель (4.26) не описывает форму колебаний во всей области изменения параметров, поскольку в ней отсутствует пороговое поведение. Можно усовершенствовать систему (4.26), просто введя члены, обеспечивающие существование пороговых значений x. Дополним уравнение для $\dot{z}$ членом, зависящим от y, и введем в уравнение для $\dot{y}$ малый постоянный член, описывающий самопроизвольное разложение бромата (Жаботинский и др., 1971а, в):

$$\dot{y} = l_1 y (c - x) - l_2 yz + l_5,$$
$$\dot{x} = l_1 y (c - x) - l_3 x,$$
$$\dot{z} = l_3 x + l_6 (l_7 y - l_8)^2 x - l_4 z. \tag{4.27}$$

Члены в правых частях (4.27) соответствуют следующим макростадиям:

а) $l_1 y (c - x)$ — автокаталитическая по y реакция окисления Ce^{3+} броматом. Скорость реакции (4.1) пропорциональна A:

$$l_1 = k_1 A; \tag{4.28}$$

б) $l_2 yz$ — реакция уничтожения активных частиц бромидом с регенерацией Br^- (в третьем уравнении этот член отсутствует)

$$l_2 = k_2; \tag{4.29}$$

в) $l_3 x$ — реакция Ce^{4+} с БМК, в результате которой выделяется Br^-. Согласно приведенным данным, кинетику этой реакции можно удовлетворительно описать выражением

$$\dot{x} = -0{,}7\, Bx, \tag{4.30}$$

откуда

$$l_3 = 0{,}7\, B; \tag{4.31}$$

г) $l_4 z$ — реакция исчезновения Br^-:

$$l_4 = k_4; \tag{4.32}$$

д) l_5 — малый постоянный член, описывающий самопроизвольный распад бромата в кислой среде; положим:

$$l_5 = k_5 A; \tag{4.33}$$

е) член $l_6 (l_7 y - l_8)^2 x$ — подобран эмпирически таким образом, чтобы пороговые значения x в модели соответствовали экспериментальным значениям M и N. Этот член может рассматриваться как одно из возможных описаний выделения Br^- в результате реакций бромирования БМК и дальнейшего индуцированного разложения бромпроизводных.

Исходя из этого, естественно положить

$$l_6 = A, \qquad l_7 = k_7, \qquad l_8 = k_8 f(A, B). \tag{4.34}$$

Макростадии (а) и (г) являются быстрыми по сравнению с (в) и (е) Макростадия (б) максимально быстрая; (д) — самая медленная, т. е

$$k_1 \simeq k_4 \simeq k_7 \simeq 1/\varepsilon_1; \; k_2 \simeq 1/\varepsilon_1^2, \; k_5 \simeq \varepsilon_1, \; \varepsilon_1 \ll 1. \tag{4.35}$$

Произведем замену переменных:

$$y_1 = l_7 y, \; z_1 = l_4 z, \; x_1 = x_1/c. \tag{4.36}$$

Тогда (4.27) примет вид:

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= l_1 c y_1 (1 - x_1) - \frac{l_2}{l_4} y_1 z_1 + l_5 l_7, \\ \dot{x}_1 &= \frac{l_1}{l_7} y_1 (1 - x_1) - l_3 x_1, \\ \frac{1}{l_4} \dot{z}_1 &= l_3 c x_1 + l_6 c (y_1 - l_8)^2 x_1 - z_1. \end{aligned} \tag{4.37}$$

Согласно методу квазистационарных концентраций, эта система асимптотически эквивалентна системе

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \frac{l_1}{l_7} y (1 - x) - l_3 x, \\ \frac{1}{l_7 c} \dot{y} &= \frac{l_1}{l_7} y \left\{ 1 - x \left[[1 + \frac{l_2 l_6}{l_1 l_4} \left[\frac{l_3}{l_6} + (y - l_8)^2 \right] \right] \right\} + \frac{l_5}{c}. \end{aligned} \tag{4.38}$$

В (4.38) для удобства безразмерные концентрации x_1 и y_1 обозначены как x и y.

Из (4.28) — (4.34) имеем

$$\frac{l_1}{l_7} \simeq A, \qquad \frac{l_3}{l_6} \simeq \frac{B}{A}, \qquad \frac{l_5 l_7^2}{l_1} \simeq \frac{l_2 l_6}{l_1 l_4} \simeq 1.$$

Введем ограничения, которые позволят уменьшить число параметров. Пусть

$$\frac{l_5 l_7^2}{l_1} = \frac{l_2 l_6}{l_1 l_4} = 1, \qquad \frac{l_3}{l_6} = l_8 = \alpha_1 \simeq \frac{B}{A}.$$

Обозначим

$$\frac{1}{l_7 c} = \varepsilon, \quad \frac{l_1}{l_7} = \beta, \quad l_3 = \gamma.$$

Тогда система (4.38) приобретает вид:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \beta y\,(1 - x) - \gamma x, \\ \varepsilon \dot{y} &= \beta y\,\{1 - x\,[1 + \alpha_1 + (y - \alpha_1)^2]\} + \varepsilon\beta. \end{aligned} \tag{4.39}$$

Эта модель хорошо описывает поведение системы в центре области колебаний. Однако, чтобы получить хорошее количественное соответствие во всей области существования колебаний, нужно использовать более сложное выражение для α_1. Окончательная модель — эта система (4.39), где

$$\beta = 1{,}0A, \quad \gamma = 0{,}5B, \quad \alpha_1 = 1{,}25\,\frac{\sqrt{B}\,(A + 0{,}1)}{A}, \tag{4.40}$$

$$\varepsilon = 5 \cdot 10^{-3} \text{ при } c = 1 \cdot 10^{-3}\ \text{М}.$$

Фазовый портрет системы (4.39) показан на рис. 38.

Если произвести замену времени $\tau = \beta t$ и ввести обозначение $\delta = \gamma/\beta$, то система приобретет максимально простой вид

$$\begin{aligned} \dot{x} &= y\,(1 - x) - \delta x, \\ \varepsilon \dot{y} &= y\,\{1 - x\,[1 + \alpha_1 + (y - \alpha_1)^2]\} + \varepsilon. \end{aligned} \tag{4.41}$$

Система (4.41) содержит всего три параметра (ε, α_1, δ), т. е. минимальное число для систем с S-образной характеристикой, у которых положение равновесия не приведено к началу координат.

Анализ модели. Сопоставление с экспериментальными данными

Исследование модели было проведено с помощью ЦВМ. Форма колебаний переменной x и концентрации Ce^{4+}, измеряемой в эксперименте, совпадает во всем пространстве параметров A, B, c. Было проведено количественное сопоставление характеристик автоколебаний в системе (4.39) с параметрами (4.40) с экспериментальными данными. В центре области колебаний совпадение хорошее; у границ имеется систематическое отклонение. Результаты сопоставления приведены в табл. 3. Теоретическая и экспериментальная области существования колебаний в плоскости $c = 1 \cdot 10^{-3}$ М показаны на рис. 39, *а*. Зависимость коэффициента $\gamma = l_3$ от B удов-

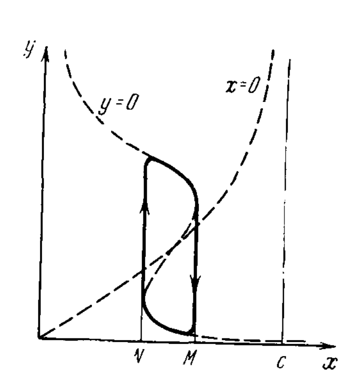
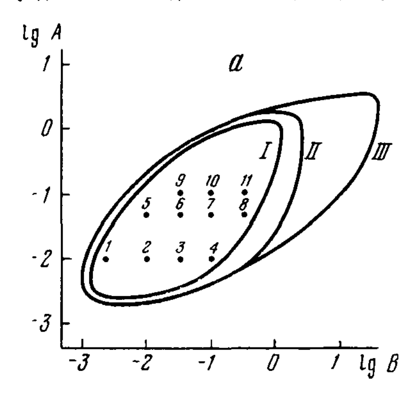


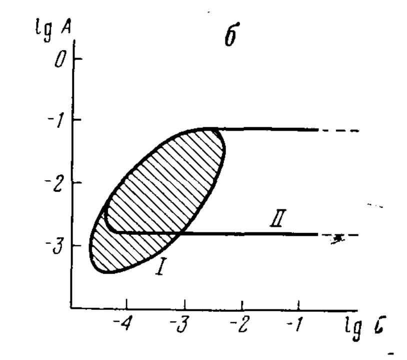
Рис. 38. Фазовая плоскость модели (4.39)

Рис. 39. Сечение экспериментальной и теоретической области автоколебаний

а — сечение плоскостью $C = 1 \cdot 10^{-3}$М: *I* — экспериментальная область; *II* — область, определяемая моделью (4.39) при $\gamma = 0{,}5\, B/(1 + B^2)$; *III* — область, определяемая моделью (4.39—4.40);

б — сечение плоскостью $B = 1 \cdot 10^{-2}$М: *I* — экспериментальная область; *II* — область, определяемая моделью (4.39) — (4.40)





летворительно описывается выражением (4.40) при не очень больших B. Более точное описание дается формулой

$$\gamma = l_3 = \frac{0{,}5B}{1 + B^2}. \qquad (4.42)$$

При использовании формулы (4.42) получается лучшее соответствие системы (4.39) с экспериментальными данными.

На рис. 39, *б* приведены теоретическая и экспериментальная зоны колебаний в плоскости $B = 0{,}01$. Хорошее совпадение имеется на границе, где c мало. При этом как в модели, так и в эксперименте наблюдается уменьшение релаксационности системы с уменьшением c, а также падение амплитуды колебаний вблизи границы. При увеличении c модель вообще не дает границы зоны колебаний. Экспериментально эта граница наблюдается.

При $A = 0$ система (4.39) переходит в систему (4.30). При $B = 0$ система (4.39) переходит в

$$\dot{x} = \beta y (1 - x), \quad \varepsilon \dot{y} = \beta [y (1 - x) - xy^2 + \varepsilon]. \qquad (4.43)$$

Система (4.43) дает правильное описание кинетики реакции (4.1).

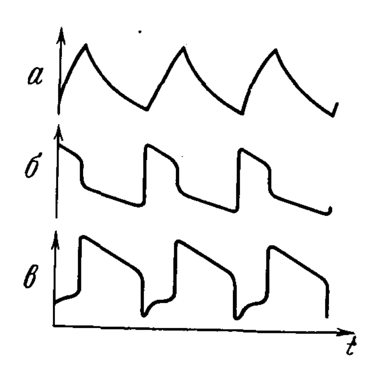


Рис. 40. Форма автоколебаний в системе с малоновой кислотой и церием

а — концентрация Ce^{4+};
б — rH-потенциал и оптическая плотность при $\lambda = 500$ нм (Frank, Geiseler, 1971);
в — потенциал Br^--чувствительного электрода (Noyes et al., 1972)

Сопоставление модели с экспериментальными данными проведено в основном путем сравнения поведения x и концентрации Ce^{4+}. Идентификация быстрой переменной в настоящее время затруднительна. Однако имеются качественные наблюдения, подтверждающие модель.

В ходе реакции можно регистрировать колебания окислительно-восстановительного потенциала (Жаботинский, 1964а). Синхронная запись rH-потенциала и $[Ce^{4+}]$ приведена на рис. 40, *а*, *б*. Из сравнения рис. 40 и 38 видно, что формы колебаний y и rH-по-

Таблица 3

Сравнение экспериментальных и теоретических характеристик автоколебаний

A, М	*B*, М				
	$5 \cdot 10^{-3}$	10^{-2}	$3,2 \cdot 10^{-2}$	10^{-1}	$3,2 \cdot 10^{-1}$
10^{-2}	1 55 35 51 174 54 37,5 38 189	2 43 23 30 114 45 25 27 145	3 31 9 14 75 32 10,6 16 83	4 20 3,0 8 56 22 3,7 11 43	—
$5 \cdot 10^{-2}$	—	5 78 72 30 23 74 71 15 19	6 65 47 13 20 61 50 11 27	7 52 26 6,0 17 47 28 6,8 13	8 34 10 3,0 11 34 12 3,7 8
10^{-1}	—	—	9 75 68 13 9 70,5 65 6,5 8,7	10 64 44 5,0 9,0 57 43 5,2 7,3	11 40 17 2,0 7,0 43 22 3,0 5,0

Примечание. Величины в столбцах соответствуют: верхние ряды — $M_э$, $N_э$, $T_{1э}$; $T_{2э}$; нижние ряды — $M_т$, $N_т$, $T_{1т}$, $T_{2т}$. Индексами обозначены: э — экспериментальные, т — теоретические значения. Цифры 1–11 — номера точек на рис. 39. Экспериментальные данные получены при 40°, в 3н. H_2SO_4, при интенсивном перемешивании раствора; $c = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л; *M* и *N* даны в % от *c*, T_1 и T_2 — в сек.

тенциала совпадают. Неравновесный rH-потенциал системы является сложной функцией концентраций многих соединений, и использование этой величины для анализа кинетики затруднительно. Однако возможно, что rH-потенциал определяется всего парой концентраций, одна из которых велика (например, $[HBrO_3]$) и практически не меняется. Тогда колебания rH-потенциала отражают колебания одной переменной. Действительно, Франк и Гайзелер (Franck, Geiseler, 1971) зарегистрировали колебания оптической плотности раствора при $\lambda = 500$ нм, совпадающие с колебаниями rH-потенциала. Авторы считают, что это — Br_2, однако бром практически не поглощает свет с $\lambda = 500$ нм.

Колебания z в модели имеют сложную форму. При регистрации с помощью электрода, чувствительного к Br^-, наблюдались колебания, показанные на рис. 40, *в* (Noyes et al., 1972). Видно, что потенциал бромидного электрода колеблется в противофазе с y; это противоречит модели. Вавилиным (1969), Франком и Гейзелером (личное сообщение) были получены другие результаты: колебания, регистрируемые AgBr-электродом, имели сложную форму, однако не совпадали с предсказываемыми моделью (4.39).

УПРАВЛЕНИЕ РЕЖИМОМ КОЛЕБАНИЙ С ПОМОЩЬЮ ВНЕШНЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Действие постоянного притока ингибитора и облучения постоянной интенсивности. Действие постоянного притока Br^- в систему показано на рис. 41. Облучение раствора ультрафиолетовым излучением ($\lambda < 300$ нм) аналогично притоку Br^- в систему извне, так как УФ-излучение разлагает бромсодержащие карбоновые кислоты с выделением Br^- (Вавилин и др., 1968).

Действие излучения постоянной интенсивности в спектральном интервале 220—300 нм на систему в различных колебательных режимах показано на рис. 42. Было выбрано несколько характерных точек из области существования колебаний в пространстве концентраций исходных компонентов. Для режима с большим и средним α ($\alpha = [KBrO_3]/[МК]$ или $\alpha = [KBrO_3]/[БМК]$) в простейшем случае с увеличением интенсивности падающего света происходит постепенное увеличение периода колебаний, затем колебания срываются. В некоторых случаях при определенной интенсивности происходит изменение режима: возникают сложные режимы генерации. Для режима с малым α при увеличении интенсивности облучения амплитуда колебаний постепенно уменьшается, а период изменяется слабо.

С помощью облучения можно деформировать область существования колебаний. В частности, можно получить колебания при тех условиях, где их нет в отсутствие облучения. При облучении область существования сдвигается в сторону больших α.

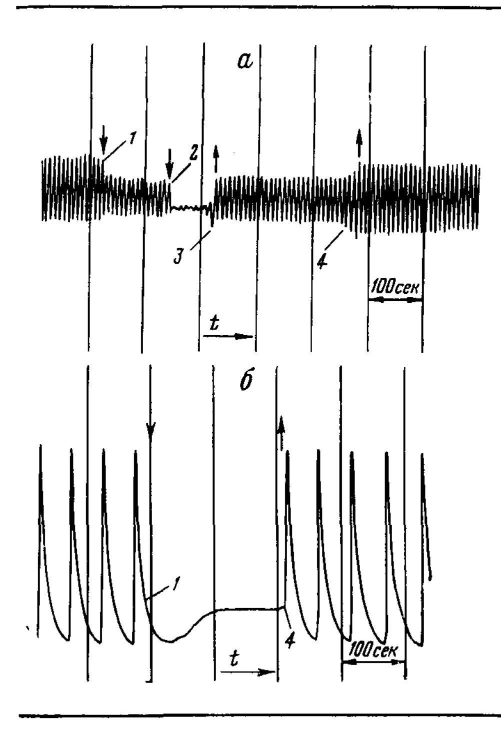


Рис. 41. Действие постоянного притока Br^- на автоколебательную реакцию при $\alpha = 0,05$ (*а*) и $\alpha = 1$ (*б*)

1 — включение подачи KBr;
2 — увеличение скорости притока;
3 — уменьшение скорости притока;
4 — выключение подачи

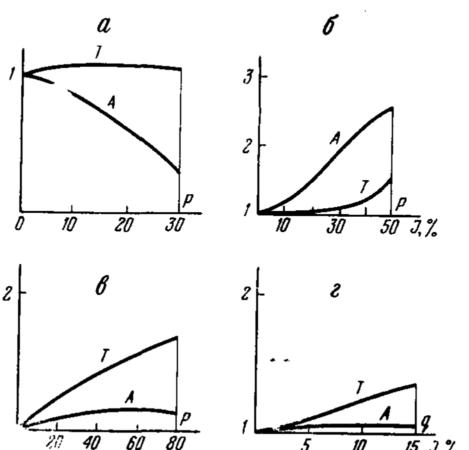


Рис. 42. Зависимость амплитуды *A* и периода автоколебаний *T* (в относительных единицах) от интенсивности облучения

Плотность потока излучения, равная 10 мвт/см² (220—300 нм), принята за 100%. *P* — точка срыва колебаний; *q* — точка перехода в режим прерывистой генерации. Рабочий объем кюветы — 2,5 см³, скорость протока — 3,6 см³/час, площадь облучаемой поверхности — 6,2 см². Исходные концентрации (в моль/л) Ce, $KBrO_3$, $C_3H_4O_4$ соответственно:

а — $1 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-1}$, $1 \cdot 10^{-1}$;
б — $5 \cdot 10^{-4}$, $1,5 \cdot 10^{-1}$, $5 \cdot 10^{-2}$;
в — $5 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-1}$, $1 \cdot 10^{-1}$;
г — $5 \cdot 10^{-4}$, $5 \cdot 10^{-2}$, $2 \cdot 10^{-1}$;
H_2SO_4—1,5; $t = 40°$ C

Плавная регулировка интенсивности падающего света позволяет получить сложные режимы колебаний, лежащие в окрестности точек бифуркации. Эти режимы наблюдаются в очень узких интервалах изменений параметров, поэтому осуществить их с помощью подбора концентраций реагентов не удается.

Одним из самых интересных является режим прерывистой генерации (рис. 43).

Модель действия постоянного притока ингибатора. Добавим в систему (4.27) член, описывающий приток Br^- извне (P'),

$$\dot{x} = l_1 y (c - x) - l_3 x, \quad \dot{y} = l_1 y (c - x) - l_2 yz + l_5,$$
$$\dot{z} = l_3 x + l_6 (l_7 y - l_8)^2 x - l_4 z + P'. \tag{4.44}$$

При использовании УФ-облучения

$$P' = q' I. \tag{4.45}$$

Здесь I — интенсивность УФ-излучения; q' — коэффициент, зависящий от квантового выхода реакции фоторазложения бромпроизводных МК, состава рабочего раствора и т. д.

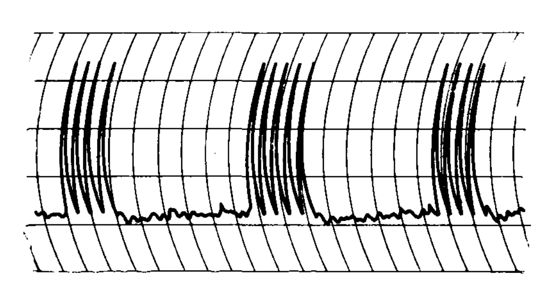


Рис. 43. Прерывистая генерация

Преобразуем систему (4.44), используя метод КСК, в систему второго порядка, аналогичную (4.39):

$$\dot{x} = \beta y (1 - x) - \gamma x,$$
$$\varepsilon \dot{y} = \beta y \{1 - P - x [1 + \alpha_1 + (y - \alpha_1)^2]\} + \varepsilon\beta. \tag{4.46}$$

Здесь

$$P = qI. \tag{4.47}$$

На рис. 44 приведена фазовая плоскость системы (4.46), на которой изображено семейство квазистационарных характеристик

$$x = \frac{1 - P + \frac{\varepsilon}{y}}{1 + \alpha_1 + (y - \alpha_1)^2} \tag{4.48}$$

и даны две характеристики

$$y = \frac{\gamma x}{\beta (1 - x)}. \tag{4.49}$$

Положение максимумов и минимумов на кривых (4.48) обозначены линиями M и N.

Рассмотрим случай, соответствующий положению *I* характеристики (4.49). Видно, что автоколебания имеют место, когда положение равновесия находится в заштрихованной области. Критическое значение *P*, при котором происходит срыв колебаний, обозначено P^*. Если из эксперимента известно I^* (критическое значение интенсивности УФ-излучения), то легко определить коэффициент *q* согласно (4.47). Если кривая (4.49) находится в положении *II*, то в отсутствие облучения (или притока Br^-) колебаний в системе нет. Однако с помощью УФ-облучения система может быть введена

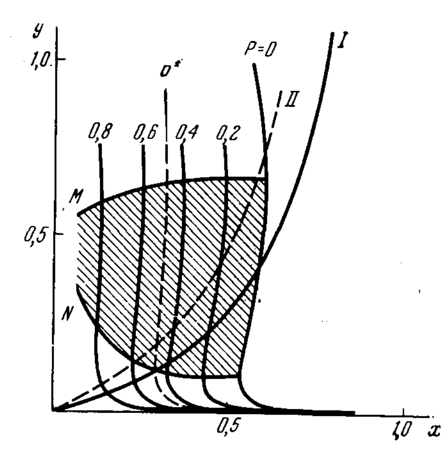


Рис. 44. Характеристики $\dot{x} = 0$, $\dot{y} = 0$ для системы (4.46)

$\gamma/\beta = 0{,}3$; $\varepsilon = 5 \cdot 10^{-3}$; $\alpha_1 = 0{,}67$; автоколебания существуют только при $P < P^*$. Остальные обозначения в тексте

в режим автоколебаний. Увеличение параметра $\alpha = [NaBrO_3]/$ /[БМК] вызывает сдвиг характеристики (4.48) вдоль оси *x* вправо, а увеличение *P* — влево. Этим объясняется сдвиг области существования колебаний в сторону больших α при УФ-облучении.

Действие периодической внешней силы. В квазигармоническом режиме автоколебаний воздействие прямоугольными световыми импульсами, имеющими частоту следования, близкую к частоте генерации системы, синхронизирует автоколебания. На рис. 45 представлены зависимости амплитуды колебаний от частоты в полосе захвата. Вблизи границ полосы захвата наблюдаются биения (рис. 46).

В релаксационном режиме ширина полосы захвата значительно больше, чем в квазигармоническом. Изменения амплитуды в полосе захвата не происходят. Кроме синхронизации на частоте основного тона автоколебательной химической системы захват частоты наблюдается и при воздействии гармониками собственной частоты системы. На рис. 47 представлены зоны синхронизации на частотах первой, второй и третьей гармоник колебательной системы. Биения, отмечаемые вблизи границы полосы захвата, показаны на рис. 48.

Модель синхронизации системы периодической внешней силой. Для исследования зон синхронизации в релаксационном режиме

воспользуемся моделью (4.46). В этой модели с точностью порядка ε

$$M_P = \frac{1-P}{1+\alpha_1}, \quad N_P = \frac{1-P}{1+\alpha_1+\alpha_1^2}. \tag{4.50}$$

Для качественного исследования зон синхронизации в этом случае достаточно использовать уравнение медленной переменной x и картину сдвига порогов согласно формулам (4.50) при включении ($P = \Pi$) и выключении ($P = 0$) света (рис. 49, *а*). Интенсивность

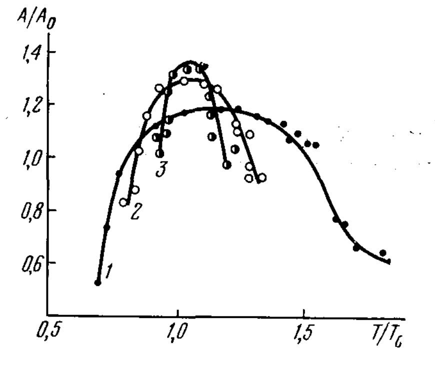


Рис. 45. Зависимость амплитуды колебаний от периода внешнего воздействия в полосе синхронизации для режима квазигармонических автоколебаний

A — амплитуда синхронизированных колебаний;
T — период внешнего воздействия;
A_0 и T_0 — амплитуда и период автоколебаний в отсутствие внешнего воздействия;
P — относительная амплитуда внешней силы ($P = kI/I_{макс}$; $I_{макс} = 20$ мвт/см², k — коэффициент пропорциональности); *1* — $P = 1$; *2* — $P = 0{,}5$; *3* — $P = 0{,}25$); исходные концентрации (в моль/л): Се — $2 \cdot 10^{-4}$, $NaBrO_3$ — 0,062, $C_3H_4O_4$ — 0,75, H_2SO_4 — 1,5

внешнего воздействия P, при которой система перестает быть автоколебательной, обозначена P^* на рис. 44 и 49.

Мы будем рассматривать синхронизацию системы для случая, когда

$$\Pi < P^*. \tag{4.51}$$

Кроме того, амплитуда внешнего воздействия должна быть меньше

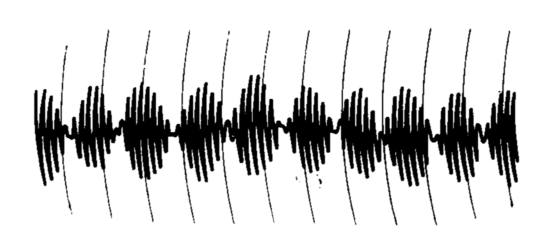


Рис. 46. Биения, возникающие вблизи границ полосы синхронизации в режиме квазигармонических автоколебаний

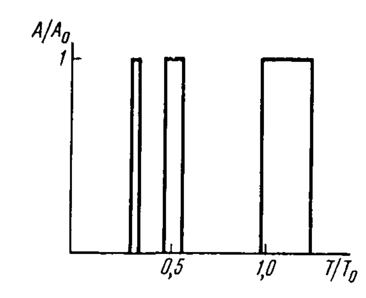


Рис. 47. Полосы синхронизации в режиме релаксационных автоколебаний

Исходные концентрации (в молях/л): Ce — $5\cdot10^{-4}$; $NaBrO_3$ — 0,05; $C_3H_4O_4$ — 0,2; H_2SO_4 — 1,5; $I = 7\%$. Остальные условия такие же, как и на рис. 45



Рис. 48. Биения вблизи границы полосы синхронизации в режиме релаксационных автоколебаний

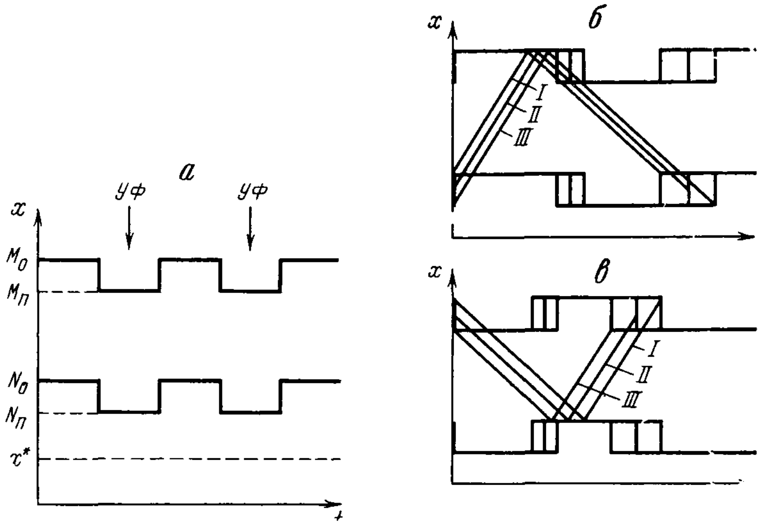


Рис. 49. К определению границ полосы синхронизации на первой гармонике собственной частоты в режиме релаксационных автоколебаний

а — сдвиг порогов при включении и выключении ультрафиолетового облучения (x^* — концентрация катализатора, соответствующая критическому значению параметра P^*); *б* — период внешней силы (T) больше периода собственных колебаний (T_0); *в* — $T < T_0$. Остальные обозначения в тексте

амплитуды колебаний

$$\Pi < \frac{M_0 - N_0}{M_0}. \tag{4.52}$$

Здесь M_0 и N_0 — величины порогов между импульсами в автономной системе. Для простоты вычислений будем считать, что в фазу T_2 $y = 0$, а в фазу T_1 $y = y_{\text{сред}} = \text{const}$. Тогда

$$T_1 = \frac{1}{\beta_1}\int_N^M \frac{dx}{1-x}, \quad T_2 = \frac{1}{\gamma}\int_N^M \frac{dx}{x}, \tag{4.53}$$

где $\beta_1 = \beta y_{\text{сред}}$.

Способ вычисления границ полос синхронизации ясен из рис. 49,*б*, *в*, где показана синхронизация на первой гармонике собственной частоты для случая $T_1 < T_2$.

На рис. 49, *б* кривая *I* соответствует синхронизации на собственной частоте $T = T_0$; кривая *III* — границе полосы синхронизации при заданном П ($T_{\text{макс}}$), кривая *II* — одному из режимов, лежащих внутри полосы синхронизации $T_0 < T < T_{\text{макс}}$. На рис. 49, *в* кривая *I* соответствует собственному периоду, а кривая *III* — границе полосы синхронизации ($T_{\text{мин}}$); кривая *II* — режиму с периодом, лежащим в интервале $T_{\text{мин}} < T < T_0$. При сделанных выше допущениях легко получить выражение для границ полосы синхронизации на первой гармонике:

$$\begin{aligned} T_{\text{мин}} &= \frac{1}{\beta_1}\ln\frac{1-N_0}{1-M_0(1-\Pi)} + \frac{1}{\gamma}\ln\frac{M_0}{N_0}(1-\Pi), \\ T_{\text{макс}} &= \frac{1}{\beta_1}\ln\frac{1-N_0(1-\Pi)}{1-M_0} + \frac{1}{\gamma}\ln\frac{M_0}{N_0(1-\Pi)}. \end{aligned} \tag{4.54}$$

Допущенная идеализация (постоянство M_i и N_i во времени и бесконечно крутые фронты) приводит к тому, что разность фаз между колебаниями x и внешней силы точно не определяется. В некоторых пределах возможны колебания разности фаз, задаваемые начальными условиями. Однако легко показать, что при учете зависимости M_i и N_i от времени и конечной крутизне фронтов получаются устойчивые фазовые соотношения.

Имеется еще одно соотношение, не зависящее от амплитуды внешней силы и ограничивающее область синхронизации со стороны низких частот. Происхождение этой границы ($T'_{\text{макс}}$) видно из рис. 50. Положение $T'_{\text{макс}}$ определяется уравнением

$$\left(1 - N_0 e^{-\frac{\gamma T'_{\text{макс}}}{2}}\right)^{\frac{\gamma}{\beta_1}} \cdot e^{-\frac{\gamma T'_{\text{макс}}}{2}} = (1-M_0)^{\frac{\gamma}{\beta_1}} \cdot \frac{N_0}{M_0}. \tag{4.55}$$

При «треугольной» форме импульса $\left(\frac{\gamma}{\beta_1} \to 0\right)$

$$T'_{\text{макс}} = 2T_0. \tag{4.56}$$

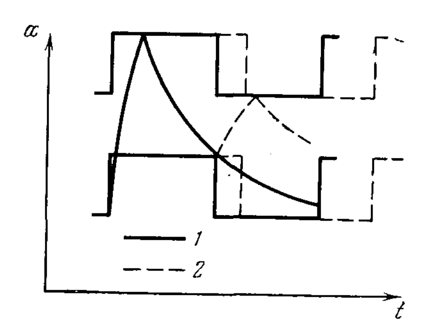


Рис. 50. Режим, соответствующий границе полосы синхронизации (*1*) и биения, возникающие при небольшом увеличении периода внешней силы (*2*)

Таким образом, границы полосы синхронизации для первой гармоники определяются формулами (4.54) при условии $T_{макс} \leqslant T'_{макс}$.

Аналогичные формулы могут быть легко получены для синхронизации на второй, третьей и т. д. гармониках собственной частоты. Качественная картина полос синхронизации для первых трех гармоник представлена на рис. 51 (случай $T_1 < T_2$). Расположение полос относительно точек 1; 0,5; 0,33 совпадает с экспериментом (см. рис. 48). При уменьшении T_1 полосы сдвигаются вправо. При $\gamma/\beta \to 0$ («треугольная» форма импульса) синхронизация в

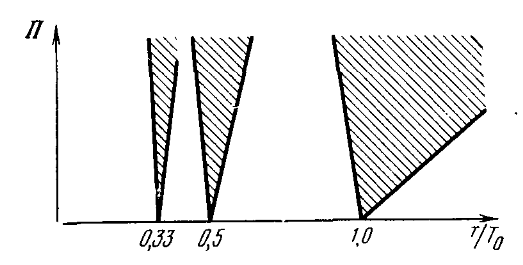


Рис. 51. Теоретические области синхронизации в релаксационном режиме

согласии с моделью наблюдается практически только на частотах ниже собственной. Однако в противоречии с моделью границы полос синхронизации в эксперименте немонотонны. Это показывает, что УФ-облучение действует на систему более сложно, чем представлено в модели.

В заключение нужно отметить, что внешняя синхронизация колебательных химических систем позволяет стабилизировать частоту и осуществить синхронное детектирование с накоплением сигнала за много периодов колебаний. Это дает возможность исследовать процессы, происходящие в системе в течение отрезков времени, малых по сравнению с периодом колебаний, и в любой фазе колебаний.

ГЛАВА ПЯТАЯ

КОЛЕБАНИЯ В СИСТЕМЕ ГЛИКОЛИЗА

Гликолиз — это один из основных катаболических путей, на котором осуществляется распад глюкозы и других сахаров с одновременным образованием АТФ. Он может происходить в анаэробных условиях и в этом случае является практически единственным источником свободной энергии. Гликолиз сильно уступает окислительному фосфорилированию по эффективности преобразования свободной энергии С—Н- и С—С- связей в энергию так называемых макроэргических связей, однако мощность гликолиза значительно выше. Поэтому в тех случаях, когда потребность в универсальном топливе — АТФ очень высока, гликолиз интенсивно протекает и в аэробных условиях, например, в сердечной мышце.

В первом приближении гликолиз не связан ни с какими внутриклеточными структурами и может происходить в гомогенной системе. Поэтому гликолитический путь изучен лучше других метаболических систем.

Исследование колебаний, обнаруженных в гликолитической системе, интересно не только само по себе, но и тем, что, по-видимому, позволяет выявить новые свойства механизма регуляции всего процесса.

СХЕМА И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ГЛИКОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Упрощенная схема гликолиза приведена на рис. 52. На ней не показаны обратные реакции, ведущие к синтезу глюкозы, которые не существенны для механизма, ответственного за регулирование скорости гликолиза и за колебания (Малер, Кордес, 1970).

При превращении глюкозы в ФДФ расходуются две молекулы АТФ на молекулу глюкозы. Далее при образовании пирувата из ГАФ синтезируются два эквивалента АТФ. Таким образом, в полной цепи гликолиза синтезируются две молекулы АТФ на каждую молекулу глюкозы. Этот синтез должен быть уравновешен реакциями гидролиза АТФ, независимыми от гликолитического пути. Этот внешний потребитель — «обобщенная аденозинтрифосфатаза» — показан на схеме. Кроме того, на схеме представлена аденилаткиназная реакция

$$2\text{АДФ} \rightleftarrows \text{АТФ} + \text{АМФ}. \qquad (5.1)$$

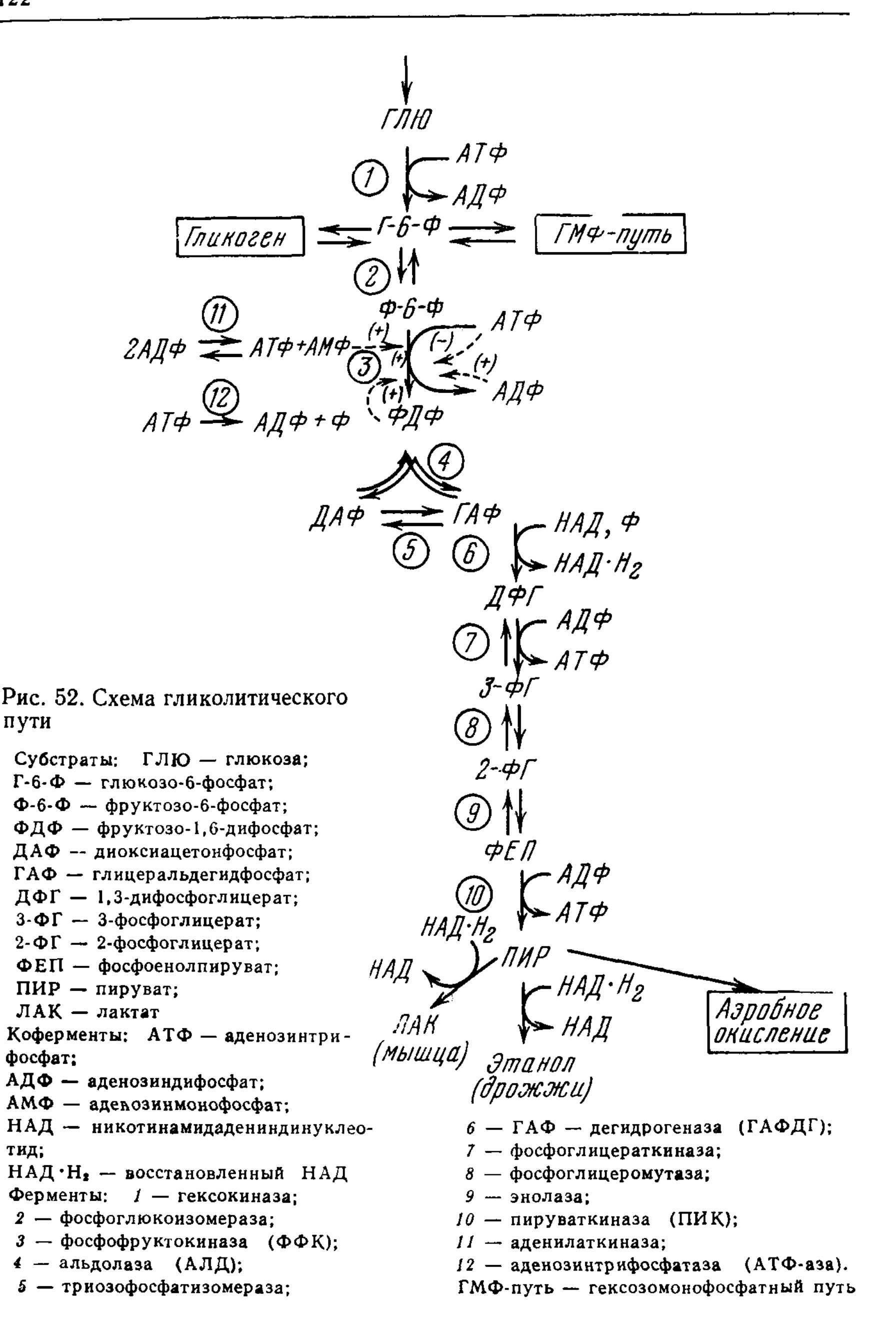


Рис. 52. Схема гликолитического пути

Субстраты: ГЛЮ — глюкоза;
Г-6-Ф — глюкозо-6-фосфат;
Ф-6-Ф — фруктозо-6-фосфат;
ФДФ — фруктозо-1,6-дифосфат;
ДАФ — диоксиацетонфосфат;
ГАФ — глицеральдегидфосфат;
ДФГ — 1,3-дифосфоглицерат;
3-ФГ — 3-фосфоглицерат;
2-ФГ — 2-фосфоглицерат;
ФЕП — фосфоенолпируват;
ПИР — пируват;
ЛАК — лактат
Коферменты: АТФ — аденозинтрифосфат;
АДФ — аденозиндифосфат;
АМФ — аденозинмонофосфат;
НАД — никотинамидадениндинуклеотид;
НАД·H_2 — восстановленный НАД
Ферменты: 1 — гексокиназа;
2 — фосфоглюкоизомераза;
3 — фосфофруктокиназа (ФФК);
4 — альдолаза (АЛД);
5 — триозофосфатизомераза;
6 — ГАФ — дегидрогеназа (ГАФДГ);
7 — фосфоглицераткиназа;
8 — фосфоглицеромутаза;
9 — энолаза;
10 — пируваткиназа (ПИК);
11 — аденилаткиназа;
12 — аденозинтрифосфатаза (АТФ-аза).
ГМФ-путь — гексозомонофосфатный путь

Она является источником АМФ, выполняющего важную роль регулятора всей цепи. В анаэробных условиях в дрожжах течение гликолиза обеспечивается превращением пирувата в спирт с помощью восстановленного пиридиннуклеотида, который вырабатывается на предыдущей стадии процесса. Таким образом, в цепи имеется несколько сильных обратных связей через коферменты. Схема, показывающая пункты сопряжения, приведена на рис. 53.

Концентрация НАД$\cdot H_2$ является наиболее удобной величиной для регистрации в кинетических экспериментах благодаря весь-

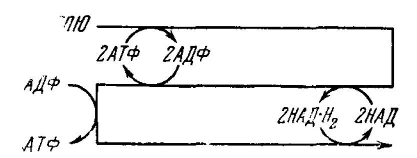


Рис. 53. Схема обратных связей через коферменты в гликолитической цепи

ма интенсивной флуоресценции НАД$\cdot H_2$. Использование микрофлуориметра позволяет регистрировать колебания концентрации НАД$\cdot H_2$ в одиночной дрожжевой клетке (Chance et al. 1967). Концентрации промежуточных субстратов и коферментов лежат в диапазоне $10^{-4} \div 10^{-2}$ М, концентрации ферментов — в диапазоне $10^{-6} \div 10^{-4}$ М (Hess et al., 1969). Концентрации субстратов на порядок и более превышают концентрации соответствующих ферментов. Исключением является участок от ГАФ до ФЕП, где концентрации субстратов меньше 10^{-4} М и близки к концентрациям соответствующих ферментов. Когда интенсивность гликолиза максимальна, узким местом цепи является фосфофруктокиназная реакция.

ФФК — это ключевой фермент гликолитической цепи. Активность этого фермента зависит от многих эффекторов. Так, например, АДФ и АМФ активируют его, а АТФ угнетает. Это — важнейшие регуляторы, которые обеспечивают правильное взаимодействие гликолиза и внутриклеточного дыхания. Если в результате интенсивного окислительного фосфорилирования отношение АТФ/ / (АДФ + АМФ) велико, то гликолиз тормозится (эффект Пастера). Этим достигается трансформация энергии С—С- и С—Н-связей в энергию пирофосфатных связей с высоким КПД. Если же расход АТФ очень велик, то включается гликолиз.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛЕБАНИЙ

В 1957 г. были описаны затухающие колебания концентрации НАД$\cdot H_2$, возникающие в суспензии дрожжевых клеток при переходе от аэробных к анаэробным условиям (Duysens, Amesz, 1957). Интенсивное исследование этого явления началось в 1964 г.

Колебания были зарегистрированы как в суспензии дрожжевых клеток (Ghosh, Chance, 1964), так и в очищенном от всех крупных частиц экстракте из этих клеток (Chance et al., 1964). Последнее дало основание считать, что механизм колебаний связан только с растворимой (гомогенной) системой гликолиза. Периоды колебаний в суспензиях клеток (~ 0,5 мин.) и в экстрактах (3—10 мин.) отличаются примерно на порядок. Однако можно думать, что это отличие не вызывается принципиальными изменениями в механизме генерации колебаний, а есть результат изменения концентраций ферментов.

Позже было показано, что колебания возникают и в экстрактах из клеток сердечной мышцы (Frenkel, 1965). Основные исследования механизма гликолитических колебаний проведены на экстрактах.

С самого начала решающая роль была приписана фосфофруктокиназе. Было установлено, что концентрации Ф-6-Ф и ФДФ колеблются практически в противофазе. Способность ФФК активироваться своими продуктами сразу навела на мысль использовать схему Лотка для построения колебательной модели. Первая модель (Higgins, 1964) базировалась на активации ФФК фруктозодифосфатом. Вскоре было обнаружено, что если в качестве исходного субстрата использовать не глюкозу, а дисахарид-трегалозу, то колебания становятся незатухающими (Pye, 1966; Pye, Chance, 1966). Сельков, анализируя другую модель (3.33), основанную на предположении об активации ФФК аденозиндифосфатом, заметил, что автоколебания возникают лишь при малой скорости притока исходного вещества. Он предположил, что возникновение автоколебаний при использовании трегалозы определяется низкой активностью фермента трегалазы, и указал, что это предположение можно проверить с помощью инъекции различных субстратов в систему извне с контролируемой постоянной скоростью (Sel'kov, 1968).

Гессом, Буато и Крюгером было показано, что при инъекции ГЛЮ, Г-6-Ф и Ф-6-Ф с малой постоянной скоростью возникают автоколебания, при инъекции ФДФ колебания не возникают ни при каких условиях (Hess et al., 1969), Инъекция Г-6-Ф и Ф-6-Ф приводит к одинаковому эффекту. Табл. 4 дает представление о влиянии скорости притока субстрата на характер колебаний.

Следует отметить, что данные табл. 4 получены, по-видимому, в одной серии экспериментов, поскольку воспроизводимость результатов при работе с различными препаратами невысока. Так, при одних и тех же условиях в одних экспериментах наблюдаются квазигармонические колебания, а в других — импульсы или колебания сложной формы (многомаксимумные). Периоды колебаний также сильно изменяются (иногда в два раза). По оценке авторов, колебания происходят в диапазоне от 20 до 120% скорости гликолитического потока в физиологических условиях (100 мкмолей на 50 мг бел-

ка в час). Сельков (1971) дает оценку интервала от 1 до 8% максимальной скорости ФФК-реакции.

Средняя активность ферментов цепи в режиме колебаний составляет от 2 до 30% максимальной. Наименьшей средней активностью (примерно одного порядка) обладают ФФК, АЛД, ГАФДГ и ПИК. Активность ФФК в течение колебательного цикла меняется почти в 100 раз. Амплитуды колебаний метаболитов и коферментов лежат в диапазоне от 10^{-5} до 10^{-3} М.

Влияние добавок на режим колебаний (Рус, 1969).

1. Однократная добавка ГЛЮ и Г-6-Ф вызывает прекращение колебаний и падение концентрации НАД·H_2 (рис. 54, *а*). ГЛЮ вызывает более длительную задержку, чем Г-6-Ф.

2. Однократная добавка ФДФ не влияет на ход колебаний (рис. 54, *б*).

3. Добавки АДФ сильно влияют на фазу колебаний; максимальный сдвиг фазы происходит при инъекции АДФ в тот момент, когда [НАД·H_2] минимальна (рис. 54, *в*).

Рис. 54. Влияние однократных добавлений субстратов на ход колебаний в гликолитической цепи (стрелками указаны моменты инъекции субстрата)

Таблица 4

Влияние скорости притока Г-6-Ф на колебания (Hess et al., 1969)

v, мкмоль на 60 мг белка в час	*T*, мин.	Амплитуда [НАД·H_2], отн. ед.	Примечание
20	Колебания не наблюдаются		[НАД·H_2] высока
20	8,6	0,3	Двухчастотные колебания, сильно нелинейные колебания
40	6,5	0,6	Нелинейные колебания
70	5	0,3	Гармонические колебания
120	3,5	0,2	Гармонические колебания
160	Колебания не наблюдаются		—

Из этих результатов видно, что в условиях, при которых наблюдаются колебания, активатором ФФК является АДФ, а не ФДФ. В действительности в этих условиях наиболее сильным активатором является АМФ (Betz, Sel'kov, 1969), образующийся из АДФ в реакции (5.1). Влияние АМФ и Ф-6-Ф на скорость ФФК-реакции показано на рис. 55. Видно, что Ф-6-Ф также сильно активирует ФФК-реакцию.

Фазовые соотношения между колебаниями концентраций метаболитов приведены на рис. 56 и 57.

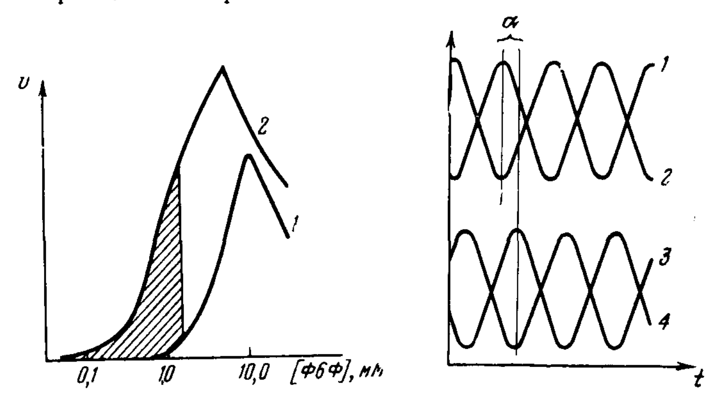


Рис. 55. Зависимость скорости фосфофруктокиназной реакции от концентрации Ф-6-Ф и АМФ

1 — без АМФ; 2 — [АМФ] = 1,1мМ. Область колебаний заштрихована

Рис. 56. Фазовые соотношения между колебаниями различных переменных в гликолизе

Колебания концентраций: 1 — Г-6-Ф, Ф-6-Ф; 2 — ФДФ, ДАФ, ГАФ; 3 — ПИР, АДФ, АМФ, НАД·H_2; 4 — 2-ФГ, 3-ФГ, ФЕП, АТФ, НАД

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА КОЛЕБАНИЙ

Схема рис. 52 с помощью различных предельных переходов может быть сведена к большому количеству автоколебательных моделей с двумя переменными (Higgins, 1967; Сельков, 1968).

Прежде всего, как обычно, можно исключить концентрации ферментов и их комплексов, так как они почти всегда много меньше (в 10—100 раз) концентраций субстратов. Затем можно исключить все относительно быстрые стадии. Тогда схема приобретет следующий вид:

$$\longrightarrow \text{Ф-6-Ф} \xrightarrow[E_1]{\text{АТФ} \;\; \text{АДФ}} \text{ФДФ} \xrightarrow[E_2]{} 2\left[\text{ГАФ} \xrightarrow[E_3]{\text{НАД, 2АДФ} \;\; \text{НАД}\cdot H_2\text{, 2АТФ}} \text{ПИР}\right] \longrightarrow \qquad (5.2)$$

Дальнейшее построение моделей производится с помощью допущений, не вытекающих непосредственно из схемы (5.2). Первые модели, описывающие колебания, были построены на основе простейшей схемы:

$$\longrightarrow \text{Ф-6-Ф} \xrightarrow[E_1]{\text{АТФ} \;\to\; \text{АДФ}} \text{ФДФ} \longrightarrow \qquad (5.3)$$

Из схемы (5.2) следует, что стадия E_3 влияет на стадию E_1 через АТФ и АДФ. Для того чтобы перейти к схеме (5.3), допустили, что

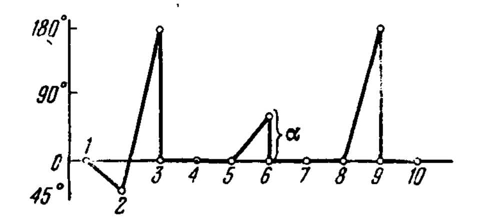


Рис. 57. Сдвиги фаз на различных участках гликолитической цепи

1 — Г-6-Ф; 2 — Ф-6-Ф; 3 — ФДФ; 4 — ДАФ; 5 — ГАФ; 6 — 3-ФГ; 7 — 2-ФГ; 8 — ФЕП; 9 — ПИР; 10 — CH_3COOH

скорость ФФК-реакции в тех условиях, когда происходят колебания, не зависит от концентрации АТФ. Кроме того, хотя в одних моделях существенным продуктом (5.3) считался ФДФ, а в других АДФ, во всех случаях принималась линейная или гиперболическая зависимость скорости стока продукта от его концентрации. С помощью таких допущений схема, в которой ключевые стадии являются двухсубстратными, сводится к различным вариантам односубстратных схем, динамика которых хорошо изучена (глава 3).

Первая модель такого типа была предложена Хиггинсом, который пренебрег влиянием АДФ на скорость реакции (5.3) (Higgins, 1964, 1967). Он предположил, что определяющим фактором является линейная активация ФФК фруктозодифосфатом, причем сток ФДФ насыщен по его концентрации:

$$\longrightarrow \text{Ф-6-Ф} \xrightarrow[E_1]{(+)} \text{ФДФ} \xrightarrow[E_2]{} \qquad (5.4)$$

Эта схема приводит к модели (3.25), в которой возможны автоколебания.

Сельков показал, что в тех условиях , когда наблюдаются колебания, ФФК не активируется своими непосредственными продуктами (ФДФ и АДФ). Активатором является АМФ, образующийся из АДФ в реакции (5.1) (Сельков, 1968; Betz, Sel'kov, 1969). Считая АМФ единственным активатором, Сельков построил модель, удо-

влетворительно описывающую колебания (Сельков, 1971). Согласно этой модели, схема узлового участка имеет вид:

$$
\begin{aligned}
&\xrightarrow{v_1} S_1,\\
&S_1 + E_1 \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftarrows}} S_1E_1 \xrightarrow{k_{+2}} E_1 + S_2,\\
&S_1 + E_1S_3 \underset{k'_{-1}}{\overset{k'_{+1}}{\rightleftarrows}} S_1E_1S_3 \xrightarrow{k'_{+2}} E_1S_3 + S_2,\\
&S_2 \xrightarrow{v_2},\\
&S_3 + E_1 \underset{k_{-3}}{\overset{k_{+3}}{\rightleftarrows}} E_1S_3,\\
&2S_2 + E_2 \underset{k_{-4}}{\overset{k_{+4}}{\rightleftarrows}} S_2^2E \underset{k_{-5}}{\overset{k_{+5}}{\rightleftarrows}} E_2 + S_3.
\end{aligned}
\tag{5.5}
$$

Здесь S_1 — Ф-6-Ф, S_2 — АДФ, S_3 — АМФ, E_1 — ФФК, E_2 — АДК, $k_{+1} = k_{+10}$ [АТФ], $k'_{+1} = k'_{+10}$ [АТФ], $k_{-5} = k_{-50}$ [АТФ]. Обозначим через X_i различные комплексы фосфофруктокиназы, а через Y_i — аденилаткиназы. В системе (5.5) есть два очевидных линейных интеграла: $\Sigma x_i = e_1$; $y_1 + y_2 = e_2$. Будем считать, что концентрация АДФ достаточно мала и тем самым

$$v_2 = k_2S_2, \tag{5.6}$$

а скорость прекращения АДФ в АМФ пропорциональна квадрату концентрации АДФ. Кроме того, скорость притока Ф-6-Ф примем постоянной:

$$v_1 = v_{10}. \tag{5.7}$$

Выпишем систему уравнений, соответствующую схеме (5.5) сразу в безразмерном виде (точкой обозначено дифференцирование по безразмерному времени τ):

$$
\begin{aligned}
&\dot{\sigma}_1 = \nu_{10} - \varkappa_{+1}\sigma_1u_1 + \varkappa_{-1}u_2 - \varkappa'_{+1}\sigma_1u_3 + \varkappa'_{-1}u_4,\\
&\dot{\sigma}_2 = \alpha_2\left(\varkappa_{+2}u_2 + u_4 - \beta_2\sigma_2 - \frac{2}{\varepsilon_3}(\varkappa_{+4}\sigma_2^2w_1 - \varkappa_{-4}w_2)\right),\\
&\varepsilon_2\dot{\sigma}_3 = -\varkappa_{+3}(\sigma_3u_1 - u_3) + \frac{1}{\varepsilon_3}(w_2 - \varkappa_{-5}\sigma_3w_1),\\
&\varepsilon_1\dot{u}_1 = -\varkappa_{+1}\left(\sigma_1u_1 - \frac{1}{\alpha_1}u_2\right) - \varkappa_{+3}(\sigma_3u_1 - u_3),\\
&\varepsilon_1\dot{u}_2 = \varkappa_{+1}\left(\sigma_1u_1 - \frac{1}{\alpha_1}u_2\right),\\
&\varepsilon_1\dot{u}_3 = \varkappa_{+3}(\sigma_3u_1 - u_3) - \varkappa'_{+1}(\sigma_1u_3 - u_4),
\end{aligned}
\tag{5.8}
$$

$$\varepsilon_1 \dot{u}_4 = \varkappa_{+1}(\sigma_1 u_3 - u_4),$$
$$\varepsilon_1 \varepsilon_4 \dot{w}_1 = -\varkappa_{+4}\sigma_2^2 w_1 + (1 + \varkappa_{-4}) w_2 - \varkappa_{-5}\sigma_3 w_1,$$
$$\varepsilon_1 \varepsilon_4 \dot{w}_2 = \varkappa_{+4}\sigma_2^2 w_1 - (1 + \varkappa_{-4}) w_2 + \varkappa_{-5}\sigma_3 w_1.$$

Здесь

$$u_i = \frac{x_i}{e_1}, \quad w_i = \frac{y_i}{e_2}, \quad \sigma_1 = \frac{S_1}{K_1'}, \quad \sigma_2 = \frac{S_2}{K_2}, \quad \sigma_3 = \frac{S_3}{K_3},$$
$$\tau = \frac{v_1 t}{K_1'}, \quad \varepsilon_1 = \frac{e_1}{K_1'}, \quad \varepsilon_2 = \frac{K_3}{K_1}, \quad \varepsilon_3 = \frac{v_1}{v_2}, \quad \varepsilon_4 = \frac{k_{+2}'}{k_{+5}},$$
$$K_1 = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}}, \quad K_1' = \frac{k_{-1}' + k_{+2}'}{k_{+1}'}, \quad K_2 = \sqrt{\frac{k_{-3}k_{-4}k_{-5}}{k_{+3}k_{+4}k_{+5}}}, \tag{5.9}$$
$$K_3 = \frac{k_{-3}}{k_{+3}}, \quad v_1 = k_{+2}' e_1, \quad v_2 = k_{+5} e_2,$$
$$\alpha_1 = \frac{K_1'}{K_1}, \quad \alpha_2 = \frac{K_1'}{K_2}, \quad \nu_{10} = \frac{v_{10}}{v_1}, \quad \beta_2 = \frac{k_2 K_2}{v_1},$$

величины $\varkappa_i$, представляющие различные комбинации констант k_j, в дальнейшем будут исключены, и мы их не выписываем.

Оценки, сделанные Сельковым по данным различных экспериментов, дают следующие значения:

$$K_1 \gg K_1' \sim 10^{-3}\text{M}, \qquad S_1 \sim 10^{-4} - 10^{-3}\text{M},$$
$$K_2 \sim 10^{-4} - 10^{-3}\text{M}, \qquad S_2 \sim 10^{-4}\text{M},$$
$$K_3 \sim 10^{-5}\text{M}, \qquad S_3 \sim 10^{-4}\text{M},$$
$$\frac{v_1}{v_2} \sim 10^{-2} - 10^{-3}, \quad e_1 \sim e_2 \sim 10^{-9} - 10^{-7}\text{M}. \tag{5.10}$$

Это позволяет оценить величины параметров:

$$\varepsilon_1 \sim 10^{-6} - 10^{-4}, \ \varepsilon_2 \sim 10^{-2}, \ \varepsilon_3 \sim 10^{-2} - 10^{-1}, \ \varepsilon_4 \sim 10^{-2} - 10^{-1},$$
$$\alpha_1 \sim 0{,}01, \ \alpha_2 \sim 1 - 20. \tag{5.11}$$

Все переменные в системе (5.8) меняются в пределах (0,1). Указанные величины ε_i позволяют исключить методом КСК не только все u_i и v_i, но и σ_3. Последнее — за счет того, что скорость АДК-реакции примерно в 10—100 выше, чем скорость ФФК-реакции. Редукция (5.8) приводит к системе уравнений:

$$\dot{\sigma}_1 = \nu_{10} - \nu, \quad \dot{\sigma}_2 = \alpha_2(\nu - \nu_2), \tag{5.12}$$

где
$$\nu = \frac{\sigma_1(\nu_0 + \sigma_2^2)}{1 + \alpha_1\sigma_1 + \sigma_2^2(1 + \sigma_1)},$$
$$\nu_2 = \beta_2\delta_2 \simeq 0{,}1, \quad \nu_0 = \alpha_1 K_2' \simeq 0{,}01, \quad \alpha_1 \simeq 0{,}01, \quad \alpha_2 \simeq 20. \tag{5.13}$$

Итак, получена модель с квадратичной активацией конечным продуктом, которая уже рассматривалась в главе 3, где было показано, что в ней возможны автоколебания и триггерные режимы.

Сопоставление модели с экспериментом. Все модели с активацией продуктом, т. е. имеющие вид

$$\dot{x} = v_1 - v_2(x, y), \qquad \dot{y} = \alpha\,[v_2(x, y) - v_3(y)], \tag{5.14}$$

где

$$\frac{\partial v_2}{\partial x} > 0, \qquad \frac{\partial v_2}{\partial y} > 0, \qquad \frac{\partial v_3}{\partial y} > 0,$$

согласуются с экспериментом по двум пунктам. Во-первых, качественно совпадает соотношение фаз колебаний x и y: движение на фазовой плоскости происходит против часовой стрелки, а x и y колеблются приблизительно в противофазе. Во-вторых, автоколебания существуют лишь при $v_1 < \overset{*}{v}_1$, где $\overset{*}{v}_1$ — бифуркационное значение, при котором положение равновесия становится устойчивым. Это согласуется с фактом возникновения автоколебаний в эксперименте лишь при малых скоростях притока субстрата.

Детальное сопоставление модели с экспериментом было проведено только в одной работе (Сельков, 1972), причем было получено хорошее совпадение.

Скорость притока субстрата является параметром, наиболее удобным для управления реакцией и самым надежным для проверки модели. Поэтому мы здесь ограничимся сопоставлением модели с экспериментом только по этому параметру.

Форма колебаний. Согласно допущениям, принятым при переходе от (5.2) к (5.3), концентрации НАД и АДФ связаны между собой через быстрые стадии и должны изменяться синфазно. Следовательно, по форме колебаний [НАД] можно судить о колебаниях [АДФ]. Амплитуда колебаний [НАД] в эксперименте и σ_2 в модели с уменьшением v_{10} сначала растет, а затем падает до нуля. При этом форма колебаний меняется от синусоидальной до резко релаксационной.

Период колебаний. Экспериментально наблюдаемый (табл. 4) период колебаний изменяется от 10 до 3,5 мин. В модели (5.12) при указанных значениях параметров и $\nu_1 = 0{,}01$—0,089 период колебаний находится в интервале 96—12,7. Это означает, что реальный период колебаний изменяется от 3,2 до 0,42 мин.

Таким образом, имеется довольно сильное расхождение. Оно было устранено с помощью учета обратимости реакции

$$\text{Г-6-Ф} \rightleftarrows \text{Ф-6-Ф}. \tag{5.15}$$

Сельков обратил внимание на то, что участие быстрой обратимой реакции может вызвать в определенных условиях изменение масштаба времени без изменения динамики реакции (Sel'kov, 1972).

Покажем это на примере схемы более общего вида. Цепь

$$\xrightarrow{v_1} X \xrightarrow{v_2} Y \xrightarrow{v_3} \tag{5.16}$$

описывается системой уравнений

$$\dot{\sigma} = \nu_1 - \nu_2, \quad \dot{\rho} = \alpha(\nu_2 - \nu_3), \tag{5.17}$$

где $\sigma = x / \beta$; $\rho = y/\gamma$ — безразмерные концентрации, приведенные к одному масштабу; $\alpha = \beta/\gamma$; ν_i — безразмерные скорости.

Дополним схему (5.16) быстрой обратимой реакцией

$$\xrightarrow{v_1} Z \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} X \xrightarrow{v_2} Y \xrightarrow{v_3}. \tag{5.18}$$

Пусть $k_1 \simeq k_{-1} \simeq 1/\varepsilon$, тогда с точностью ε

$$z = \frac{k_{-1}}{k_1} x = Kx,$$

а $u = z + x$ является медленной переменной по сравнению с x и z. Введем безразмерные переменные: $\sigma_1 = x/\beta$; $\sigma_2 = z/\beta K$; $\rho = y/\gamma$. Тогда схеме (5.18) соответствует система

$$\varepsilon K \dot{\sigma}_2 = \varepsilon\nu_1 + \sigma_1 - \sigma_2, \quad \varepsilon\dot{\sigma}_1 = \sigma_2 - \sigma_1 - \varepsilon\nu_2,$$
$$\dot{\rho} = \alpha(\nu_2 - \nu_3), \tag{5.19}$$

которая эквивалентна системе

$$\dot{\sigma}_3 = \nu_1 - \nu_2, \quad \dot{\rho} = \alpha(\nu_2 - \nu_3), \quad \varepsilon\dot{\sigma}_1 = \sigma_2 - \sigma_1 - \varepsilon\nu_2,$$
$$\sigma_3 = \sigma_1 + K\sigma_2. \tag{5.20}$$

Исключение из системы (5.20) быстрой переменной приводит к системе

$$\dot{\sigma}_3 = \nu_1 - \nu_2, \quad \dot{\rho} = \alpha(\nu_2 - \nu_3), \quad \sigma_3 = \sigma_1 + K\sigma_1 + 0(\varepsilon), \tag{5.21}$$

что равносильно

$$(1 + K)\dot{\sigma}_1 = \nu_1 - \nu_2 + 0(\varepsilon), \quad \dot{\rho} = \alpha(\nu_2 - \nu_3). \tag{5.22}$$

Заменой времени $\tau = t/(1 + K)$ система (5.22) сводится к

$$\dot{\sigma}_1 = \nu_1 - \nu_2 + 0(\varepsilon), \quad \dot{\rho} = \alpha_*(\nu_2 - \nu_3), \tag{5.23}$$

где $\alpha_* = (1 + K)\alpha$.

Модель (5.23) совпадает с (5.17) с точностью до значения параметра и малых членов $0(\varepsilon)$. Если $\alpha \gg 1$, т. е. система сильно релаксационная, то переход к $\alpha_* > \alpha$ практически не меняет поведения переменных во времени, с тем только отличием, что быстрые скачки станут еще быстрее. Таким образом, учет обратимой реакции приводит в этом случае только к изменению масштаба времени в $(K + 1)$ раз. Если K велико, то можно получить очень сильное замедление.

Теперь применим эти рассуждения к модели (5.5) — (5.12). Учет стадии (5.15) приводит к схеме

$$\longrightarrow Г\text{-}6\text{-}Ф \rightleftarrows Ф\text{-}6\text{-}Ф \xrightarrow{АТФ \to АДФ} ФДФ \qquad (5.24)$$

Этой схеме соответствует модель

$$\dot{\sigma}_1 = \nu_{10} - \nu + 0\,(K),\ \dot{\sigma}_2 = \alpha_2\,(\nu - \nu_2), \qquad (5.25)$$

где $\alpha_2 = \frac{K_1'}{K_2}(K+1)$, $\tau = \frac{v_1 t}{(K+1)K_1'}$,

а остальные члены такие же, как в (5.12) — (5.9). Если пренебречь поправкой $0(K)$, то учет обратимости дает просто замедление в $(K+1)$ раз. Константа равновесия реакции (5.15) приблизительно равна пяти. Тогда теоретические значения периода будут изменяться от 19,2 до 2,54 мин., что удовлетворительно согласуется с экспериментальными данными табл. 4.

В настоящее время, однако, из-за отсутствия хорошей воспроизводимости количественное сопоставление моделей с экспериментом имеет меньшее значение, чем качественное. Модель (5.12) предсказывает следующий важный качественный результат.

Триггерные режимы в гликолизе (Sel'kov, 1972a). Если учесть отток Г-6-Ф в негликолитические пути (рис. 5.1), то

$$v_1 = v_0 - k_1 S_1,$$

или $$\nu_1 = \nu_0 - \beta_1\sigma_1, \text{ где } \beta_1 = \frac{k_1 K_1'}{v_1}. \qquad (5.26)$$

При таком виде ν_1 в (5.12) появляются триггерные режимы. Это ясно видно при использовании так называемой входной характеристики ФФК-реакции — зависимости ν от σ_1 при условии

$$\nu - \nu_2 = 0. \qquad (5.27)$$

Входная характеристика показана на рис. 58, *а*. Видно, что в определенном диапазоне ν_0 и β_1 возможны два устойчивых стационарных состояния. При увеличении ν_0 скорость ФФК-реакции должна увеличиваться скачком при переходе с нижней ветви характеристики $\nu\,(\sigma_1)$ на верхнюю. По-видимому, подобный эффект наблюдался в эксперименте (Klitzing, 1970). При постепенном увеличении концентрации глюкозы в среде, где находились дрожжи, скорость гликолиза очень резко возрастала при переходе через некоторую критическую концентрацию. Зависимость вида входной характеристики от параметра β_2 приводит к показанной на рис. 59, *б* зависимости стационарной скорости $\bar{\nu}$ от β_2. Так как β_2 —это ско-

рость поглощения АДФ, то уменьшение $\bar{\nu}$ при росте β_2 описывает эффект Пастера. Модель предсказывает, что угнетение гликолиза должно наступать скачком.

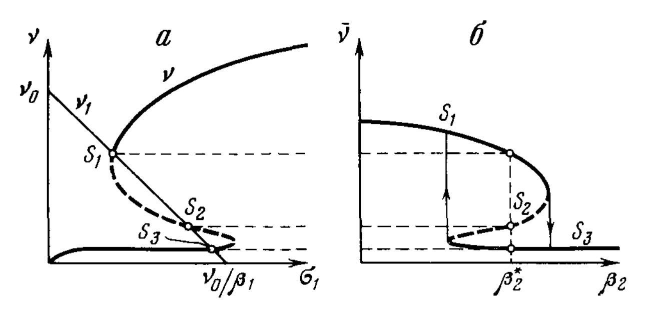


Рис. 58. Триггерный режим в модели гликолиза

а — пересечение входной характеристики ФФК-реакции (ν) с характеристикой источника субстрата (ν_1); *б* — зависимость скорости ФФК-реакции в стационарном состоянии ($\bar{\nu}$) от скорости стока АДФ (β_2)

Уточнение модели. Дынник, Сельков и Семашко (1972) исследовали модель, учитывающую, в отличие от (5.12), возможность сильных изменений концентрации АТФ. Соответствующую схему можно представить в виде

→ Г-6-Ф ⇄ Ф-6-Ф → ФДФ
(+)
АМФ
АТФ ⇄ АДФ (5.28)

Авторы допустили, что суммарная концентрация АТФ, АДФ и АМФ в системе постоянна. При этом и некоторых других ограничениях схеме (5.28) соответствует модель

$$\dot{\sigma} = \nu_1 - \nu, \qquad \varepsilon_1 \dot{\sigma}_1 = \frac{1}{\varepsilon_2}\nu_a,$$

$$\varepsilon_1 \dot{\sigma}_2 = -\frac{2}{\varepsilon_2}\nu_a + \nu - \sigma_2, \qquad \varepsilon_1 \dot{\sigma}_3 = \frac{1}{\varepsilon_2}\nu_a - \nu + \sigma_2, \tag{5.29}$$

где

$$\nu = \sigma \frac{\sigma_3}{\alpha_3 + \sigma_3} \cdot \frac{\alpha \nu_0 + \sigma_1}{\alpha_1 + \sigma_1}. \tag{5.30}$$

Здесь σ_i — безразмерные концентрации: σ — Ф-6-Ф, σ_1 — АМФ, σ_2 — АДФ, σ_3 — АТФ; ν_1 — скорость притока, ν — скорость

ФФК-реакции, $\frac{1}{\varepsilon_2}\nu_a$ — скорость АДК-реакции, где

$$\nu_a = k\sigma_2^2 - \sigma_1\sigma_3. \quad (5.31)$$

Считая АДК-реакцию быстрой ($\varepsilon_2 \ll 1$), можно упростить (5.29), введя полубыструю переменную z:

$$z = \sigma_1 + \frac{\sigma_2}{2} = \frac{[\text{АМФ}] + 0{,}5\,[\text{АДФ}]}{[\text{АМФ}] + [\text{АДФ}] + [\text{АТФ}]}\,. \quad (5.32)$$

Исключая быстрые переменные, получим систему

$$\dot{s} = \nu_1 - \tilde{\nu}, \qquad \varepsilon\dot{z} = \tilde{\nu} - \sigma_2, \quad (5.33)$$

где $\tilde{\nu}$ определяется выражением (5.30), при

$$\sigma_1 = \tilde{\sigma}_1 = \frac{p - \sqrt{p^2 - q}}{2},$$
$$\sigma_3 = 1 + \tilde{\sigma}_1 - 2z, \quad (5.34)$$
$$p = 2z + \frac{k}{4-k}, \qquad q = \frac{16z^2}{4-k}.$$

Модель (5.33) обладает более богатым поведением, чем (5.12). При небольших ν_1, когда наблюдаются колебания, поведение этих моделей совпадает.

Полная модель ключевого участка гликолиза — ФФК-реакции, учитывающая все существенные воздействия на ФФК, не построена. Однако Сельков показал, что раздельный учет этих воздействий приводит к качественно сходным результатам (Sel'kov, 1972). Например, модель, качественно близкая по своим динамическим характеристикам к (5.5) — (5.12), может быть получена при совершенно других предположениях, а именно при учете только угнетения ФФК аденозинтрифосфатом. Тогда ключевой участок можно описать следующей схемой:

$$\xrightarrow{v_1} 1,$$
$$S_2 + E \rightleftarrows S_2E,$$
$$S_2E + S_1 \rightleftarrows S_1S_2E \rightarrow S_3 + S_4 + E, \quad (5.35)$$
$$S_1S_2E + S_2 \rightleftarrows S_1S_2^2E,$$
$$S_3 \underset{v_3}{\overset{v_2}{\rightleftarrows}} S_2.$$

Здесь S_1 — Ф-6-Ф, S_2 — АТФ, S_3 — АДФ, S_4 — ФДФ, v_2 — скорость фосфорилирования АДФ на конечных стадиях гликолиза,

v_3 — скорость АТФ-азной реакции. В этой модели $s_2 + s_3 = \text{const}$. Модель, написанная относительно переменных s_1 и s_2, при определенных условиях качественно близка к (5.12).

Модель, включающая узловой участок гликолиза, верно описывает динамику системы в главном. Для того чтобы получить правильные фазовые соотношения между колебаниями всех переменных, описать двухчастотные колебания и некоторые другие эффекты, нужно использовать более полную модель гликолиза. Эта модель, в частности, должна учитывать конечную скорость превращений на последних стадиях гликолиза.

ГЛАВА ШЕСТАЯ

ДИНАМИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ АКТИВНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ГЕНЕРАЦИИ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА

Генерация нервного импульса вызывается перемещением ионов через мембрану нервной (или другой возбудимой) клетки. В наиболее важных и хорошо изученных случаях (нервы и мышцы позвоночных, нервное волокно кальмара) генерация происходит в результате изменений проводимости мембраны в основном для ионов Na^+ и K^+. Схематически система, ответственная за генерацию импульса, может быть представлена в виде двух отсеков, разделенных мембраной. Для разных видов животных концентрация K^+ внутри клетки (один из отсеков) варьирует в пределах от 0,1 до 0,4 М, а концентрация Na^+ — от 0,01 до 0,05 М; в наружной среде (другой отсек) $0{,}002\ М < [K^+] < 0{,}01\ М$ и $0{,}1\ М < [Na^+] < 0{,}5\ М$. Существенно, что отношение $[K^+]_в/[K^+]_н \simeq 50$, а $[Na^+]_в/[Na^+]_н \simeq 0{,}1$.

Это неравновесное распределение ионов поддерживается специальными механизмами, встроенными в мембрану. Однако для генерации нервного импульса происхождение разности концентраций несущественно, важно только наличие этой разности.

Биологическая мембрана представляет собой бимолекулярный слой, состоящий из фосфолипидов, в который встроены молекулы белка. Толщина мембраны ~ 70 Å. Мембрана проницаема для различных ионов, но нас будет интересовать только ее проницаемость для Na^+ и K^+. Ионы переносятся через мембрану по электрохимическому градиенту специальными устройствами, физическая природа которых окончательно еще не установлена. Это могут быть жирорастворимые молекулы — переносчики, образующие с ионами комплексы, которые затем диффундируют внутри липидной мембраны. Другой вариант — каналы, заполненные водой, или ионообменные поры. Последний вариант кажется наиболее правдоподобным для переноса Na^+ и K^+. Мы будем называть переносящее устройство каналом условно, не делая никаких предположений о его конкретной физической природе.

С помощью титрования тетродотоксином была определена плотность натриевых каналов; она равна ~ 50 на 1 мк^2 (Keynes et al., 1971). Удельная электрическая емкость мембраны составляет ~1 мкф/см^2. Удельное сопротивление в покое ~1000 ом/см^2. От-

ношение проводимостей для ионов Na^+ и K^+ в покое равно ~0,01. Поэтому потенциал покоя близок к равновесному калиевому потенциалу. Более точно потенциал покоя (E_n) выражается формулой

$$E_n = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_н + \alpha\,[Na^+]_н}{[K^+]_в + \alpha\,[Na^+]_в}, \tag{6.1}$$

где α — отношение коэффициентов проницаемости для ионов натрия и калия. Потенциал покоя различных объектов изменяется от 60 до 100 мв, причем внутренняя часть мембраны заряжена отрицательно (Ходжкин, 1965; Катц, 1968).

Если через мембрану с помощью внешнего источника пропускать ток, текущий изнутри клетки наружу, то потенциал покоя будет уменьшаться (мембрана деполяризуется). Когда внешний ток невелик, устанавливается новый стационарный потенциал. Однако если деполяризация превзойдет некоторый порог (~ 20 мв), то дальнейший процесс деполяризации идет с самоускорением. В результате этого потенциал на мембране меняет знак и увеличивается до + (30 ÷ 40) мв, после чего начинает падать. Этот процесс и есть генерация нервного импульса. Он происходит в ответ на надпороговую ступенчатую деполяризацию мембраны. Если ступенчатая деполяризация достаточно велика, то наступает автогенерация. Ответ мембраны на деполяризацию разной силы показан на рис. 59.

Природа процессов, лежащих в основе генерации импульса, была выяснена Ходжкиным и Хаксли с помощью метода фиксации потенциала на мембране. Было показано, что если скачком сместить потенциал на мембране, а затем удерживать его новое значение постоянным, то проводимость мембраны для ионов натрия резко возрастает, а затем падает; проводимость для ионов калия начинает расти после некоторой задержки, а затем устанавливается на постоянном высоком уровне (рис. 60). Временные и амплитудные характеристики этих процессов зависят от величины смещения потенциала. При скачке потенциала в 100 мв натриевая проводимость увеличивается за время порядка $2 \cdot 10^{-4}$ сек.— от примерно $1 \cdot 10^{-5}$ до $2 \cdot 10^{-2}$ мо/см^2, а затем возвращается к прежнему уровню за 2—3 мсек. Калиевая проводимость при этом возрастает после небольшой задержки от 10^{-3} до $2 \cdot 10^{-2}$ мо/см^2. Эти цифры даны для мембраны гигантского нервного волокна кальмара. Изменения натриевой и калиевой проводимости во время импульса показаны на рис. 61. Будем считать, что возрастание натриевой проводимости вызвано открыванием натриевых каналов и что максимальная проводимость при открывании всех каналов, согласно модели Ходжкина—Хаксли (6.4), равна ~0,1 мо/см^2. Тогда проводимость одиночного канала составляет ~$2 \cdot 10^{-11}$ мо.

В последнее время началось исследование работы одиночных каналов с помощью искусственных фосфолипидных мембран. Было

показано, что в присутствии низких концентраций бактериального нуклеопротеида EIM проводимость искусственной мембраны изменяется дискретно, скачками одинаковой величины, и что каждый скачок проводимости связан с встраиванием в мембрану или уходом из нее одной молекулы переносчика, т. е. одного канала (Bean et al., 1969). Было установлено, что одиночный канал может находиться в одном из двух состояний (Ehrenstein et al., 1970). Проводимости канала в этих состояниях равны $4 \cdot 10^{-10}$ и $7 \cdot 10^{-10}$ мо и не зависят от потенциала на мембране. Однако вольт-амперная характерис-

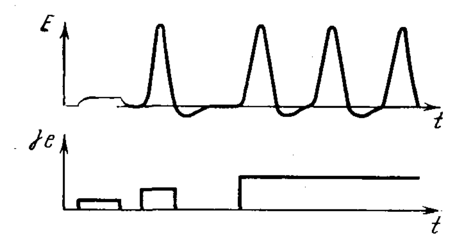


Рис. 59. Ответы возбудимой мембраны (E) на ступенчатое изменение плотности внешнего тока (j_e)

тика мембраны с большим числом каналов нелинейна и имеет участок с отрицательным сопротивлением (Mueller, Rudin, 1968). Такая характеристика может возникнуть, если имеется зависимость распределения каналов по состояниям от потенциала. Действительно, оказалось, что при малых напряжениях на мембране каналы находятся преимущественно в хорошо проводящем, а при потенциалах выше 50 мв — в плохо проводящем состоянии.

Дискретные состояния с разной проводимостью были обнаружены и при использовании антибиотиков — грамицидина А и

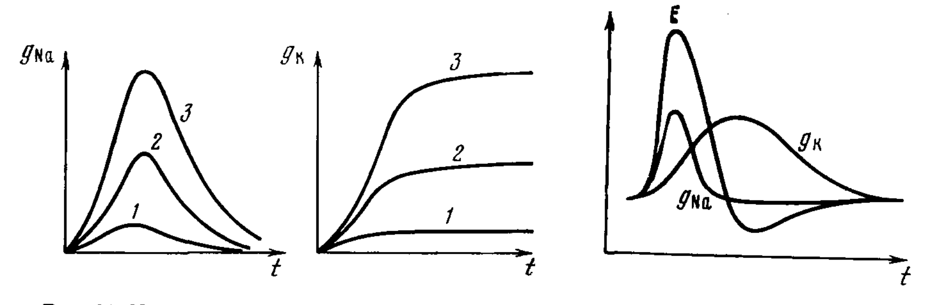


Рис. 60. Изменения натриевой (g_{Na}) и калиевой (g_K) проводимости мембраны после скачка мембранного потенциала

Отклонение потенциала от потенциала покоя: *1* — 30 мв; *2* — 50 мв; *3* — 100 мв

Рис. 61. Изменения потенциала, натриевой и калиевой проводимости во время импульса

аламицетина (Haydon, Hladky, 1972). Было показано также, что канал может находиться более чем в двух проводящих состояниях, при этом отношение проводимостей может достигать 100 (Bean, 1972).

МОДЕЛИ АКТИВНОЙ МЕМБРАНЫ

Проводимость мембраны определяется как числом проводящих каналов, так и проводимостью отдельных каналов. Проводимость отдельного канала может в принципе сильно зависеть от потенциала на мембране. Так, например, плотность стационарного тока через диффузионный канал описывается в приближении постоянного поля (Goldman, 1943; Hodgkin, Katz, 1949) выражением

$$j = \alpha \cdot E \frac{e^{\beta E_0} - e^{\beta E}}{1 - e^{\beta E}}, \qquad (6.2)$$

где E_0 — равновесный потенциал $\beta = F/RT \simeq 40$ $в^{-1}$. Из (6.2) следует, что в условиях, близких к физиологическим, отклонение потенциала на + 100 мв от его равновесного значения, равного —50 мв, изменяет dj/dE примерно в три раза. Учет пространственного заряда приводит к незначительному отклонению от закона Ома — порядка 20% (Tredgold, 1972).

Вопрос о зависимости проводимости отдельного канала от потенциала мембраны в настоящее время не решен. Будем считать, что плотность тока через канал можно описывать выражением

$$j = g(E - E_0), \qquad (6.3)$$

где g не зависит от E.

Используя приближение (6.3) и данные экспериментов с фиксацией потенциала, Ходжкин и Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952) построили эмпирическую модель мембраны:

$$\begin{aligned} C\dot{E} &= g_{Na}m^3h(E_{Na} - E) + g_K n^4 (E_K - E) + j_e + j_0, \\ \dot{m} &= [\bar{m}(E) - m]/\tau_m(E), \\ \dot{h} &= [\bar{h}(E) - h]/\tau_h(E), \\ \dot{n} &= [\bar{n}(E) - n]/\tau_n(E). \end{aligned} \qquad (6.4)$$

Здесь C — емкость мембраны; E_{Na} и E_K — равновесные натриевый и калиевый потенциалы соответственно; g_{Na} и g_K — максимальные удельные проводимости мембраны для Na^+ и K^+; m, n и h — безразмерные нормированные величины, характеризующие плотность открытых каналов; m носит название натриевой активации; h — натриевая инактивация; n — калиевая активация; j_e — неидентифицированный ток утечки; j_0 — внешний ток, с помощью которого можно управлять режимом мембраны и вызывать генерацию нервных импульсов.

Зависимость стационарных величин $\bar{m}$, $\bar{h}$, $\bar{n}$ и времен релаксации τ_i от потенциала мембраны показана на рис. 62. Уравнения (6.4) очень точно описывают динамику мембраны аксона кальмара: генерирование одиночного импульса, все параметры этого импульса, переход к автоколебаниям потенциала при изменении ионных концентраций или плотности внешнего тока и т. д.

Уравнениями, аналогичными (6.4), описываются возбудимые мембраны других клеток, например волокон Пуркинье в сердечной

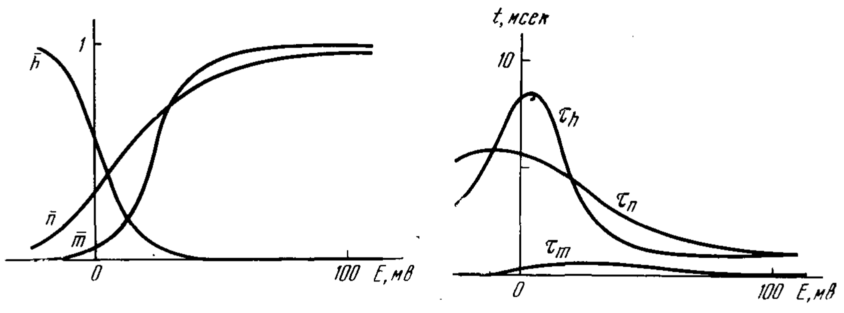


Рис. 62. Зависимость параметров модели Ходжкина — Хаксли (6.4) от потенциала на мембране

мышце и поперечно-полосатых мышечных волокон. При этом величины $\bar{n}$, $\bar{m}$, $\bar{h}$, τ_i, g_i специфичны для каждой конкретной системы (Frankenhaeuser, Huxley, 1964; Noble, 1962, 1966).

Прямая физическая интерпретация модели Ходжкина—Хаксли затруднительна. Можно построить весьма наглядную модель мембраны, используя следующие предположения: 1) K^+- и Na^+-каналы разделены и не взаимодействуют между собой; 2) каждый канал может находиться в одном из нескольких состояний; 3) проводимость канала в каждом состоянии постоянна; 4) константы скорости перехода между состояниями зависят от потенциала. Было предложено несколько моделей такого типа (Tsein, Noble, 1969; Roy, 1971; Ермишкин, 1973).

Рассмотрим простой вариант, в котором канал имеет четыре состояния:

$$X_1 \underset{k_{21}}{\overset{k_{12}}{\rightleftarrows}} X_2 \underset{k_{32}}{\overset{k_{23}}{\rightleftarrows}} X_3 \underset{k_{43}}{\overset{k_{34}}{\rightleftarrows}} X_4, \tag{6.5}$$

а константы скорости перехода между ними зависят следующим образом от мембранного потенциала:

$$k_{ij} = k_{ij}^0 e^{\alpha_{ij}\beta E}, \qquad k_{ji} = k_{ji}^0 e^{(\gamma_{ij}-\alpha_{ij})\beta E}. \tag{6.6}$$

Пусть при $E = E_1$ равновесие сильно сдвинуто влево, $x_i(E_1) \simeq 0$ при $i \neq 1$ и $x_1(E_1) \simeq C$. Пусть далее при $E = E_2$ $x_i(E_2) \simeq 0$,

при $i \neq 4$ и $x_4(E_2) \simeq C$. Тогда подбором параметров k_{ij}^0, α_{ij} и γ_{ij} можно обеспечить, чтобы концентрации каналов в некоторых состояниях изменялись так, как g_{Na} и g_K. Изменения x_i во времени показаны на рис. 63. Видно, что x_3 ведет себя, как g_{Na}, а x_4—как g_K, в экспериментах с фиксацией потенциала. Таким образом, если считать, что проводимости в состояниях X_3 для Na^+ и X_4 для K^+ много

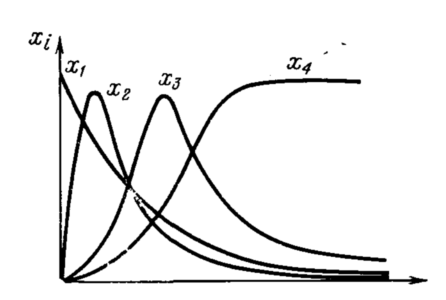


Рис. 63. Изменения концентраций во времени в модели (6.5) в ответ на скачок потенциала

больше, чем проводимости остальных состояний, то модель активной мембраны можно представить в виде

$$\begin{aligned} C\dot{E} &= g_{Na}m_3(E_{Na}-E)+g_K n_4(E_K-E)+j_e+j_0, \\ \dot{m}_i &= k_{i-1,\,i}\cdot m_{i-1}-(k_{i,\,i-1}+k_{i,\,i+1})\cdot m_i+k_{i+1,\,i}\cdot m_{i+1}, \\ \dot{n}_j &= k_{j-1,\,j}\cdot n_{j-1}-(k_{j,\,j-1}+k_{j,\,j+1})\cdot n_j+k_{j+1,\,j}\cdot n_{j+1}, \end{aligned} \tag{6.7}$$

где k_{lm} определяются выражениями (6.6), $i = 1, 2, 3, 4$; $j = 1, 2, 3, 4$.

Роем (Roy, 1971) для модели типа (6.7) были подобраны значения k_{ij}^0, α_{ij}, γ_{ij}, при которых эта модель описывала нервный импульс почти так же точно, как и система (6.4).

Для полного описания поведения мембраны, по-видимому, нужно учитывать большее число состояний каналов и большее число переходов между состояниями. Напротив, для качественного описания нервного импульса достаточно ограничиться моделью с тремя состояниями для каждого канала.

Асимптотические модели. Уже давно было замечено, что простая автоколебательная модель типа релаксационного уравнения Ван дер Поля качественно очень полно описывает динамику мембраны (Benhoeffer, 1948; Fitz Hugh, 1961). Модели (6.4) и (6.7) действительно могут быть при определенных условиях сведены к системам уравнений второго порядка с S-образной характеристикой.

Проще всего это продемонстрировать на примере модели Нобла (Noble, 1962) для волокна Пуркинье (Кокоз, Кринский, 1973). Эта модель аналогична (6.4) с незначительными изменениями. Основные параметры имеют следующие значения:

$$\begin{aligned} &C = 12 \text{ мкф/см}^2,\ g_{Na} = 0{,}4 \text{ мо/см}^2,\ g_K = 1\cdot 10^{-3} \text{ мо/см}^2, \\ &\tau_m \simeq 1{,}5\cdot 10^{-4} \text{ сек.},\ \tau_h \simeq 5\cdot 10^{-3} \text{ сек.},\ \tau_n \simeq 0{,}1 \text{ сек.} \end{aligned} \tag{6.8}$$

Когда натриевая проводимость близка к максимальной ($m^3h \approx \approx 1$), постоянная времени зарядки мембранной емкости мала:

$$\tau_c = \frac{C}{g_{\mathrm{Na}}} \simeq 3 \cdot 10^{-5} \text{ сек.} \tag{6.9}$$

Когда сопротивление мембраны определяется в основном калиевой проводимостью, $\tau_c \approx 10^{-2}$ сек. В последнем случае m и h оказываются быстрыми переменными, и их можно исключить методом КСК. Тогда уравнение (6.4) при условиях (6.8) преобразуется в

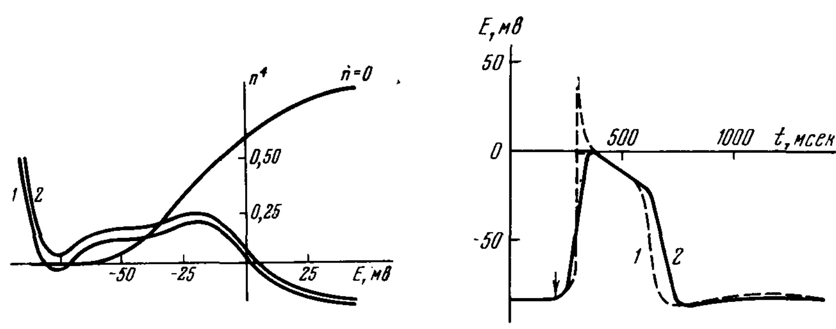


Рис. 64. Фазовая плоскость модели (6.10)

Для удобства выбраны переменные (n^4, E) вместо (E, n); *1* — режим ждущего генератора; *2* — автогенерация

Рис. 65. Формы импульса в моделях (6.4), (6.8) — *1* и (6.10) — *2*

систему второго порядка:

$$\begin{aligned} C\dot{E} &= g_{\mathrm{Na}}\overline{m}^3\overline{h}\,(E_{\mathrm{Na}} - E) + g_{\mathrm{K}}n^4\,(E_{\mathrm{K}} - E) + j_e + j_0, \\ \dot{n} &= [\overline{n}\,(E) - n]/\tau_n\,(E). \end{aligned} \tag{6.10}$$

На переднем фронте импульса, где выполняется (6.9), приближение (6.10) неверно, так как в этом случае быстрыми переменными являются E и m. Пренебрегая этим обстоятельством, посмотрим, как ведет себя модель (6.10). Фазовая плоскость системы (6.10) показана на рис. 64. Случай 1 соответствует устойчивой системе, генерирующей одиночные импульсы, случай 2 — автоколебаниям (спонтанной активности). Увеличение плотности внешнего деполяризующего тока (j) приводит к сдвигу изоклины $\dot{E} = 0$ из положения 1 в положение 2. Поэтому короткий толчок внешнего тока вызывает генерацию одиночного импульса, а приложение постоянного тока с достаточной плотностью приводит к автоколебаниям. Модель (6.10) правильно описывает не только эти, основные, но и многие более тонкие эффекты, следующие из уравнений (6.4) при условиях (6.8). Границы областей различных режимов в двух моделях сов-

падают с точностью в 1—10%. Форма импульса для обеих моделей показана на рис. 65. Отличие моделей сильно проявляется только при описании переднего фронта импульса, где (6.10) дает существенную погрешность. В остальном совпадение очень хорошее.

Модели типа (6.10) очень полезны для качественного анализа экспериментальных данных. Такие физиологические понятия, как порог, или аккомодация, получают в этой модели наглядное объяснение при рассмотрении взаимного движения характеристик. Наличие порога по плотности возбуждающего тока видно из рис. 64.

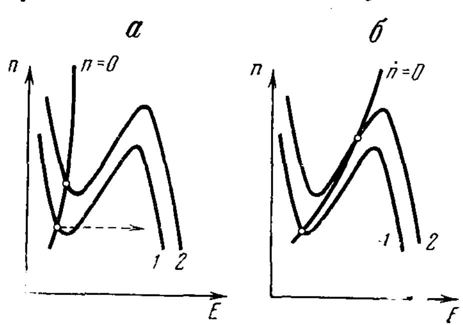


Рис. 66. Связь аккомодации с устойчивостью положения равновесия

а — система с практически бесконечной аккомодацией;
б — аккомодация только к возбуждению малой амплитуды

Аккомодацией называется следующее явление: мембрана, возбуждающаяся в ответ на резкое включение внешнего тока определенной плотности, не возбуждается, если эта же плотность тока достигается в результате медленного нарастания. Природа аккомодации ясна из рис. 66, *а*: при резком перемещении характеристики из положения 1 в положение 2 происходит возбуждение, движение изображающей точки системы показано стрелкой. При медленном смещении система остается в устойчивом положении равновесия. При достаточно медленном увеличении плотности внешнего тока система. показанная на рис. 66, *а*, никогда не возбудится. Напротив, система, изображенная на рис. 66, *б*, может возбудиться и при произвольно малой скорости нарастания тока, так как положение равновесия становится неустойчивым. Рис. 66 показывает связь между отсутствием способности к аккомодации и возможностью автоколебаний.

Модели типа (6.10) также удобны для анализа влияния различных внешних факторов на возникновение спонтанной активности, снижение порогов, изменение длительности импульса и т. д.

ГЛАВА СЕДЬМАЯ

АВТОВОЛНОВЫЕ ПРОЦЕССЫ В РАСПРЕДЕЛЕННЫХ АКТИВНЫХ СИСТЕМАХ С ДИФФУЗИОННЫМ ТИПОМ СВЯЗИ

В предыдущих главах рассматривались сосредоточенные системы, т. е. системы, в которых усреднение переменных по геометрическому пространству происходит за время, существенно меньшее, чем характерное время системы. В частности, в сосредоточенной системе время усреднения по пространству значительно меньше периода колебаний.

Сосредоточенные системы, которые мы будем также называть точечными, описываются обыкновенными дифференциальными уравнениями:

$$\dot{x}_i = f_i(\boldsymbol{x}). \tag{7.1}$$

Ниже будут рассмотрены распределенные системы с диффузионным типом связи, которые могут быть описаны уравнениями вида

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = f_i(\boldsymbol{x}) + \alpha_i \Delta x_i. \tag{7.2}$$

Здесь $\Delta = \sum\limits_j^3 \frac{\partial^2}{\partial \xi_j^2}$ — оператор Лапласа; α_i равны коэффициентам диффузии D_i для концентрационных колебаний системы или $1/RC$ для распределенной RC-линии (например, мембраны).

Уравнения типа (7.2) могут быть получены из обыкновенных дифференциальных уравнений с помощью предельного перехода. Рассмотрим, например, квазиодномерную систему — трубку с диаметром, много меньшим длины, заполненную раствором, в котором идет химическая реакция. Разобьем эту трубку на отрезки, объем которых достаточно велик, чтобы можно было использовать концентрационное описание. Для этого в каждом отрезке должно быть не менее тысячи реагирующих молекул. Одновременно отрезки должны быть достаточно малы для того, чтобы в них было справедливо условие идеального перемешивания, т. е. чтобы каждый отрезок можно было считать сосредоточенной системой, описываемой уравнениями (7.1).

Если гидродинамическое течение отсутствует, то отрезки связаны между собой только молекулярной диффузией и изменение количества вещества в каждом отрезке может быть описано

следующей системой уравнений:

$$\dot{n}_i^j = \delta \dot{c}_i^j = \delta f(c) + \frac{D_i}{\delta}[c_i^{j-1} - 2c_i^j + c_i^{j+1}]. \qquad (7.3)$$

Здесь n_i^j — количество молекул i-вещества в j-отрезке; c_i^j — соответствующая линейная плотность (концентрация); δ — длина отрезка;

При $\delta \to 0$ уравнения (7.3) переходят в (7.2).

В этой главе для описания распределенных систем используются кроме (7.2) и другие модели.

Ниже будут рассмотрены активные распределенные системы, т. е. такие, в которых каждый элемент пространства является автоколебательной или потенциально автоколебательной системой, триггером или другим устройством того же типа. К подобным системам относятся распределенные химические системы, физические системы с инверсной населенностью (например, рабочие тела лазеров), нервные волокна и их электрохимические аналоги, сообщества клеток и распределенные популяции.

В таких системах могут наблюдаться волновые процессы, характерные пространственные и временные размеры которых не зависят от начальных условий, а иногда не зависят также и от краевых условий и геометрических размеров системы. Р. В. Хохлов предложил называть такие процессы автоволновыми по аналогии с автоколебаниями в сосредоточенных системах.

Автоволновые процессы в сообществах клеток лежат в основе механизмов морфогенеза, возникновения сердечных аритмий, процессов кратковременной памяти и других процессов, связанных с распространением возбуждения в нервных сетях.

«Волны жизни», которые являются самым ярким феноменом в жизни популяций, распространяются не только вдоль временной оси, но и в реальном пространстве.

Ниже будут рассмотрены процессы, протекающие в приблизительно одномерном геометрическом пространстве, реже — в двухмерном.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АВТОВОЛНОВЫХ ПРОЦЕССОВ

Распространение одиночных волн изучено лучше всего. Известные примеры — это распространение пожара в степи или в лесу, пламени в пороховом шнуре или трубке с горючей смесью, импульса в нервах и аналогах нервов, волны экологического нашествия или эпидемии. Были отмечены следующие основные факты, присущие всем этим процессам. Первоначально система находится в устойчивом состоянии покоя. Если участок пространства, превышающий некоторый размер, будет «подожжен», то «пламя» начинает

распространяться на покоящиеся участки и после переходного процесса образуется стационарный фронт, движущийся с постоянной скоростью. Эта скорость тем больше, чем больше высота фронта и чем ниже порог зажигания. Кроме того, скорость растет с увеличением коэффициента диффузии или теплопроводности. Вслед за фронтом пламени движется зона «невозбудимости», в которой все исходное вещество исчерпано и горение невозможно. Поэтому две волны, движущиеся навстречу друг другу, при столкновении гаснут. В биологических системах и их технических аналогах после прохождения волны начинается процесс восстановления, приводящий систему к исходному состоянию.

Одной из таких систем является нервное волокно, т. е. распределенная возбудимая мембрана, сосредоточенный вариант которой описан в предыдущей главе. При периодическом возбуждении от внешнего стимулятора волокно способно генерировать распространяющиеся импульсы с частотой внешнего возбуждения, если последняя не превосходит определенной величины. Критическая частота возбуждения определяется длительностью невозбудимости (рефрактерности) волокна, природа которой ясна из рис. 64. При изменении параметров мембраны она может перейти в автоколебательный режим (спонтанная активность). Если некоторая часть ждущего волокна спонтанно активна, то она служит источником возбуждения, генерирующего периодические бегущие импульсы. Именно так работают многие рецепторы, в которых частота автоколебаний зависит от интенсивности внешнего воздействия обычно логарифмически — по закону Вебера — Фехнера.

Другой пример — это водитель сердечного ритма — синусный узел, представляющий собой группу спонтанно активных клеток, генерирующих импульсы, которые, распространяясь в сердечной ткани, вызывают сокращение сердца. Частоты генерации в нервных клетках лежат в диапазоне от десятых герца до одного килогерца, а скорости распространения — от сантиметров до десятков метров в секунду.

Если на кольцо нервной ткани подать короткое возбуждение, то в обе стороны от возбужденного участка побегут импульсы, которые погаснут, столкнувшись на противоположной стороне кольца. Однако можно блокировать проведение одного из импульсов поблизости от места возбуждения, например, локальным охлаждением волокна. Если затем блок снять, то оставшийся импульс будет циркулировать по кольцу. Таким образом можно получить автоколебания в распределенной системе, каждая точка которой — ждущий генератор. Подобный эксперимент легко осуществить на нервном кольце медузы, где импульс может двигаться несколько суток, совершая сотни тысяч оборотов.

Движение импульсов по замкнутым контурам считается возможной основой кратковременной памяти. Возникновение циркуляции

облегчается, если в контуре есть неоднородности или выпрямляющие устройства (синапсы).

Циркуляция возбуждения с большой степенью вероятности является причиной таких важных сердечных аритмий, как трепетание и фибрилляция. Трепетание предсердий — это автономные сокращения предсердий, независимые от действия водителя сердечного ритма, вызванные циркуляцией волны возбуждения вокруг какого-либо невозбудимого препятствия, обычно вокруг верхней или нижней полой вены. Циркуляция волны возбуждения вокруг препятствия оказывается возможной, если его периметр достаточно велик — больше длины волны возбуждения λ, которая в предсердиях человека и собаки около 5 см. При трепетании наблюдаются периодические сокращения предсердий, происходящие с ненормально высокой частотой (3—5 гц).

При фибрилляции отдельные участки сердечной мышцы размером в несколько миллиметров сокращаются с высокой частотой ($\sim$ 10 гц) независимо друг от друга. В итоге сердце находится в среднесокращенном состоянии и неспособно нагнетать кровь.

Анализ упрощенной модели распространения возбуждения (стр. 159) показал, что причиной фибрилляции может быть возникновение генераторов автоколебаний, представляющих собой спиральные волны, которые образуются при разрыве фронта волны возбуждения. Эта модель объясняет основные экспериментальные факты: 1) возможность вызывать фибрилляцию двумя следующими друг за другом внешними раздражениями, интервал между которыми можно изменять в достаточно узком диапазоне (интервал уязвимости); 2) феномен критической массы: фибрилляция может существовать в полоске сердечной ткани размером не меньше критического; 3) фибрилляция может быть прекращена коротким воздействием очень сильного электрического тока, способного одновременно возбудить все клетки сердца без исключения. Однако до последнего времени технические трудности не позволяют наблюдать спиральные волны непосредственно в сердечной ткани.

Автоволновые процессы в распределенной химической системе

Автоколебательная химическая система, описанная в главе 4, оказалась очень удобным объектом для регистрации автоволновых явлений. Для того чтобы получить распределенную систему, реакцию следует проводить в тонких трубках (одномерная система) или тонких слоях раствора (двухмерная система), где отсутствует конвекция и связь осуществляется путем диффузии (Zaikin, Zhabotinsky, 1970). Можно также исключить конвекцию, используя пористый носитель, пропитанный рабочим раствором. Вайнфри (Winfree, 1973) применил для этой цели пористые фильтры Millipore,

изготовленные из эфиров целлюлозы, толщиной около $^1/_7$ мм. В качестве катализатора удобно использовать ферроиновый комплекс железа, обладающий большим коэффициентом поглощения в видимой области спектра.

Точечная система может быть автогенератором или ждущим генератором. Фазовая плоскость модели (4.39) для этих случаев качественно представлена на рис. 67, где показано взаимное расположение нуль-изоклин, а не их истинное положение. Режим *1* — автоколебательный, режимы *2* и *3* — ждущие.

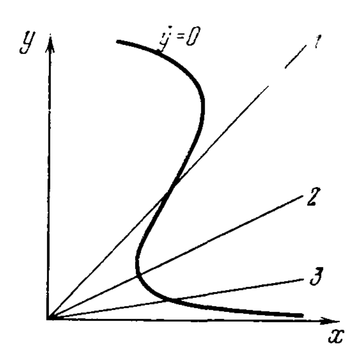


Рис. 67. Взаимное расположение нуль-изоклин на фазовой плоскости модели (4.39)

1 — режим автогенерации;
2 — в точечной системе — ждущий режим, в распределенной — автоколебания с жестким возбуждением;
3 — ждущий режим

Одиночная бегущая волна может быть возбуждена в системе в режиме *3* (рис. 67) при следующих значениях параметров: $[NaBrO_3] = 0{,}23$ *М*, [БМК] $= 0{,}16$ *М*, $[Fe\,(phen)_3] = 0{,}003$ *М*, $[H_2SO_4] = 0{,}36$ *М* и 14° (Zhabotinsky, Zaikin, 1973). Возбуждение производится касанием поверхности рабочего раствора нагретой проволокой (Winfree, 1973) или стеклянной иглой, смоченной раствором $AgNO_3$. Скорость распространения волны $\sim 0{,}01$ см/сек.

Периодические бегущие волны, исходящие из неоднородности (участка с измененными параметрами), могут наблюдаться во всех трех режимах. В режимах *2* и *3*, где все точки пространства ждущие, область неоднородности может находиться в автоколебательном режиме и служить источником периодического возбуждения для остальной части пространства. В этом случае скорость распространения волн постоянна и определяется свойствами пространства, а период следования — параметрами в участке неоднородности. В режиме *1*, где точечная система автоколебательная (с периодом T_0), на неоднородности могут происходить автоколебания с периодом $T < T_0$. При этом может иметь место синхронизация среды водителем ритма, расположенным на неоднородности. Экспериментально измеряемая скорость распространения волн и в этой ситуации постоянна. Это связано с сильной релаксационностью системы. Действительно, при внешней синхронизации мультивибратора периодическим сигналом с T, существенно меньшим T_0, процесс идет

практически одинаково как в случае автоколебаний, так и в случае ждущего мультивибратора ($T_0 = \infty$).

Водитель ритма может быть получен локальным повышением кислотности или концентрации бромата. Он также иногда возникает на гетерогенных примесях и на пузырьках газа. Вайнфри (Winfree, 1973), экспериментируя с системой в режиме *3*, показал, что очистка раствора от пыли и покрытие стеклянных стенок кюветы силиконовой смазкой предотвращали появление точечных водителей ритма, а добавление пыли увеличивало их плотность.

При проведении реакции в вертикальных трубках диаметром ~1 см было обнаружено, что поверхность раздела жидкость — газ (точнее, ее участки вблизи краевого угла) служит водителем ритма (Жаботинский, 1967). В этом случае волны распространялись вниз вдоль трубки. В этих опытах распространение волн зависело не от молекулярной, а от конвективной диффузии, и их скорость лежала в диапазоне от сантиметров до десятков сантиметров в секунду. При этом длина волны изменялась от сантиметров до десятков сантиметров. Взаимодействие двух водителей ритма с разными периодами генерации T_A и T_B, расположенных в одномерной системе с периодом синфазных колебаний T_0 (где $T_A < T_B < T_0$), схематично показано на рис. 68.

Ведущий центр. Было обнаружено существование точечных источников автогенерации иной природы, нежели водители ритма на локальной неоднородности. Эти новые источники, названные ведущими центрами (ВЦ), возникают в однородной среде в результате локальных флуктуаций концентраций динамических переменных, т. е. особых начальных условий. Первоначально ВЦ были обнаружены в режиме *1*, где они возникали на фоне синфазных автоколебаний с периодом T_0 (Zaikin, Zhabotinsky, 1970). Периоды колебаний ВЦ ($T_{ВЦ}$) в одном эксперименте могут отличаться более чем в два раза. Например, при $T_0 = 60$ сек. $T_{ВЦ}$ изменяется от 20 до 40 сек. Причины вариаций $T_{ВЦ}$ неясны. Скорость распространения волн, исходящих из ВЦ, как и в предыдущем случае, постоянна, не зависит от $T_{ВЦ}$ и зависит от концентраций реагентов.

Механизм возникновения ВЦ. Было показано, что в режиме *1* среднее число ведущих центров на единицу площади реактора и средняя частота колебаний ВЦ зависят от параметров системы; они увеличиваются с ростом кислотности, концентрации окислителя и уменьшаются с ростом концентрации восстановителя. В то же время эти величины практически не зависят от случайных загрязнений и материала, из которого изготовлен реактор. Были проведены опыты, в которых использовались реактивы, дополнительно очищенные от гетерогенных микропримесей многократным фильтрованием. В других опытах в систему вносили порошок хроматографической окиси алюминия. Во всех случаях среднее число ВЦ на единицу площади и средний $T_{ВЦ}$ были одинаковыми.

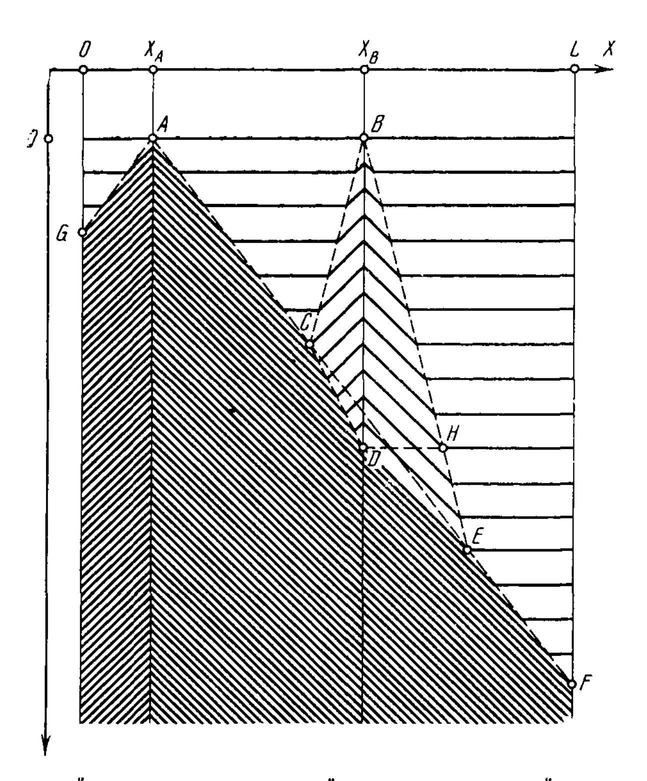


Рис. 68. Взаимодействие волн от водителей ритма в одномерной системе

A, *B* — водители ритма; *C* — точка первого столкновения волн от *A* и *B*; *D* — захват *B* волнами, исходящими из *A*. Система волн от *B* существует в треугольнике *DEH* после того, как *B* перестал существовать. *G* — исчезновение синфазных колебаний слева от *A*; *F* — полное исчезновение синфазных колебаний и синхронизация всего отрезка *OL* водителем *A*

Эти результаты наталкивали на мысль, что ВЦ образуются как следствие концентрационных флуктуаций. Предположение было подтверждено экспериментом, показавшим, что ВЦ может возникнуть в результате возмущения динамических переменных.

Очевидно, что если в невозбужденную область внести локально надпороговую концентрацию автокатализатора, то из этой точки начнет распространяться одиночная волна окисления — это тривиальный эффект. Нетривиальным фактом является возможность возникновения в этой точке ВЦ. Надпороговая концентрация может образоваться также в результате флуктуаций.

Эксперимент проводился следующим образом: из переднего фронта внешней волны одного из ВЦ малый объем раствора переносили в какую-либо точку области, свободной от волны, в момент,

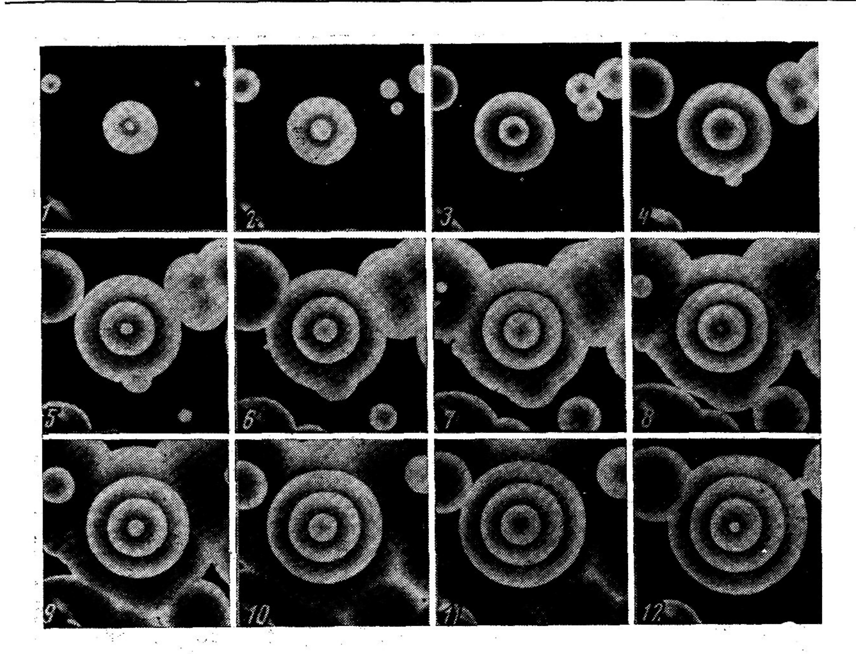


Рис. 69. Ведущий центр

Интервалы между кадрами (*1*—*12*) 30 сек.; исходные концентрации (в молях/л): БМК — 0,16; $NaBrO_3$ — 0,23; $Fe(phen)_3$ — 0,003; H_2SO_4 — 0,27; $t = 20°$ C; $T_{ВЦ} \approx 55$ сек.; $v \approx 0{,}01$ см/сек; $\lambda_{ВЦ} \approx 0{,}55$ см

когда эта область находилась в восстановленном состоянии. В этой точке возникал ВЦ. Описанная процедура совершенно не изменяет параметры системы, так как в систему ничего не вносится извне. Было показано, что сама процедура переноса не порождает ВЦ, поскольку перенос из восстановленной зоны в восстановленную не дает никакого видимого эффекта. ВЦ образуются и в узкой зоне параметров, где точечная система стабильна (ситуация *2*, рис. 67). В этом случае в системе отсутствуют синфазные колебания T_0. ВЦ в двухмерной системе показан на рис. 69.

В режимах *1* и *2* (рис. 67) ВЦ после своего возникновения существует до тех пор, пока не будет уничтожен волнами от соседнего ВЦ с меньшим периодом колебаний. Имеется весьма узкая зона, разделяющая области режимов *2* и *3*, где ВЦ после своего возникновения живет 3—5 периодов колебаний. Таким образом, в режимах *2* и *1* существуют локально устойчивые автоколебания типа ВЦ, а вблизи границы между *2* и *3* — неустойчивые (затухающие) колебания типа ВЦ.

Ревербератор. Выше было показано, что волна может бежать по кольцу. Точно так же она может двигаться в двухмерной среде

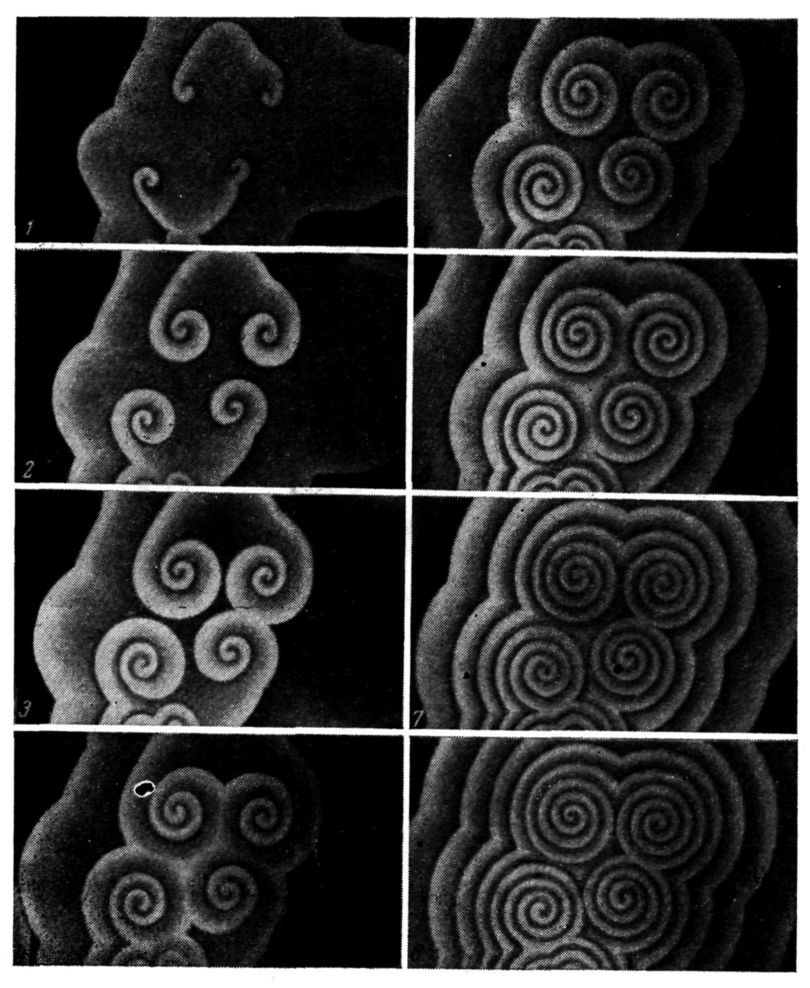


Рис. 70. Ревербераторы (*1—8*), появившиеся в результате принудительного разрыва волны

Условия такие же, как и на рис. 69; $T_p \approx 15$ сек.; $\lambda_p \approx 0{,}15$ см

вокруг отверстия. Винер и Розенблют (Wiener, Rosenblueth, 1946), анализируя упрощенную модель (стр. 159), показали, что в установившемся режиме волна образует спираль. Эта спираль является разверткой (эвольвентой) отверстия. Спиральная волна может закручиваться не только вокруг постоянного препятствия, но и вокруг собственного рефракторного хвоста (Балаховский, 1965). Для того чтобы получить спиральную волну (ревербератор), нужно разорвать фронт плоской или круговой волны.

Экспериментально ревербераторы были получены путем механического разрыва фронта волны (Жаботинский, Заикин, 1971; Winfree, 1972). На рис. 70 показана последовательность картин, возникающих после разрыва кольцевой волны. Видно, как свободные концы отрезков волны закручиваются, образуя спирали. В итоге в реакторе устанавливается стационарный режим. Возникает область, внутри которой имеются ревербераторы. Они образуют пары таким образом, что внешние концы их волн замкнуты друг на друга. От этой области распространяются кольцевые волны, составленные из отрезков волн всех ревербераторов.

Нужно отметить, что внешний конец волны, образующей ревербератор, либо замыкается на внешний конец волны другого ревербератора (образуя пару), либо движется, упираясь в стенку реактора. Периоды колебаний T_P (и соответственно длины волн λ_P) всех ревербераторов в одном опыте одинаковы и определяются длительностью периода рефракторности для возбуждения собственным импульсом. В описанных экспериментах

$$T_P < T_{ВЦ} < T_0.$$

Фронт волны может разорваться при ее прохождении по неоднородной среде (Кринский, 1968). Разрыв происходит на границе неоднородности. Экспериментально ревербераторы были получены в результате разрыва фронта волны на границе области с пониженной кислотностью среды (рис. 71).

Стационарные периодические структуры (СПС). Тьюринг предсказал, что в однородной распределенной системе с диффузией, где идет автокаталитическая реакция, могут возникать периодические в пространстве и стационарные во времени распределения концентраций (стр. 164).

Режимы, внешне близкие к СПС, были получены экспериментально при проведении реакции в вертикальных трубках (Busse, 1969; Herschkowitz-Kaufman, 1970; Beck, Varadi, 1971). В этих условиях образование СПС происходит следующим образом: волна окисления распространяется вниз от поверхности раздела раствор — газ. При приближении фронта волны ко дну цилиндра скорость и длина волны уменьшаются, и волна останавливается, не доходя до дна. Следующая волна ведет себя так же и останавливается, не доходя до предыдущей примерно на такое же расстояние. Так образуется периодическая структура из горизонтальных слоев. В подобной системе заведомо имеются неоднородность (граница раздела) и, по-видимому, слабые вертикальные градиенты концентраций и температуры.

Мы наблюдали СПС (Zhabotinsky, Zaikin, 1973) в горизонтальном канале сечением 1 × 1 или 0,7 × 0,5 мм и в тонком слое раствора. В горизонтальном канале образуется близкая к периодической неподвижная структура. Возникает она следующим образом: в ис-

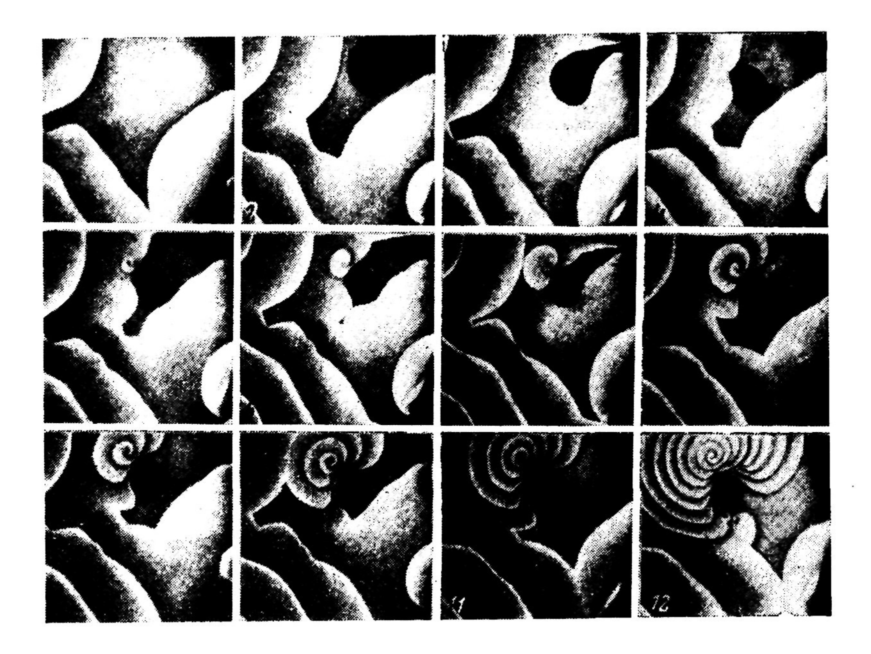


Рис. 71. Ревербераторы (*1—12*), возникшие на границе неоднородности

Неоднородность получена местным снижением кислотности; остальные условия см. подпись к рис. 70

ходной системе весь катализатор находится в восстановленном состоянии. Спустя некоторое время в некоторых местах (иногда в конце канала) происходит переход в окисленное состояние. Размер окисленного участка 1,5—2 мм. Затем на расстоянии около 0,5 мм от этого участка начинается окисление и образуется второй такой же участок и т. д.

Возникновение, эволюция и исчезновение СПС в двумерной системе показаны на рис. 72. Здесь СПС также возникает не сразу во всем реакторе, а в отдельных участках, откуда распространяется на все пространство. Элементы этой структуры уже наблюдались ранее при исследовании распространения в пространстве автокаталитической реакции (Вавилин, 1971). При определенных параметрах очаги окисления образовывались на некотором расстоянии перед фронтом реакции. Затем эти очаги росли, сливаясь с зоной окисления. Эта СПС наблюдается в чистом виде в области параметров, где отсутствуют синфазные колебания T_0 и ВЦ. Имеется узкая зона параметров, в которой СПС и ВЦ сосуществуют. Кроме того, СПС проявляется в области синфазных колебаний (T_0) в моменты перехода в окисленное состояние.

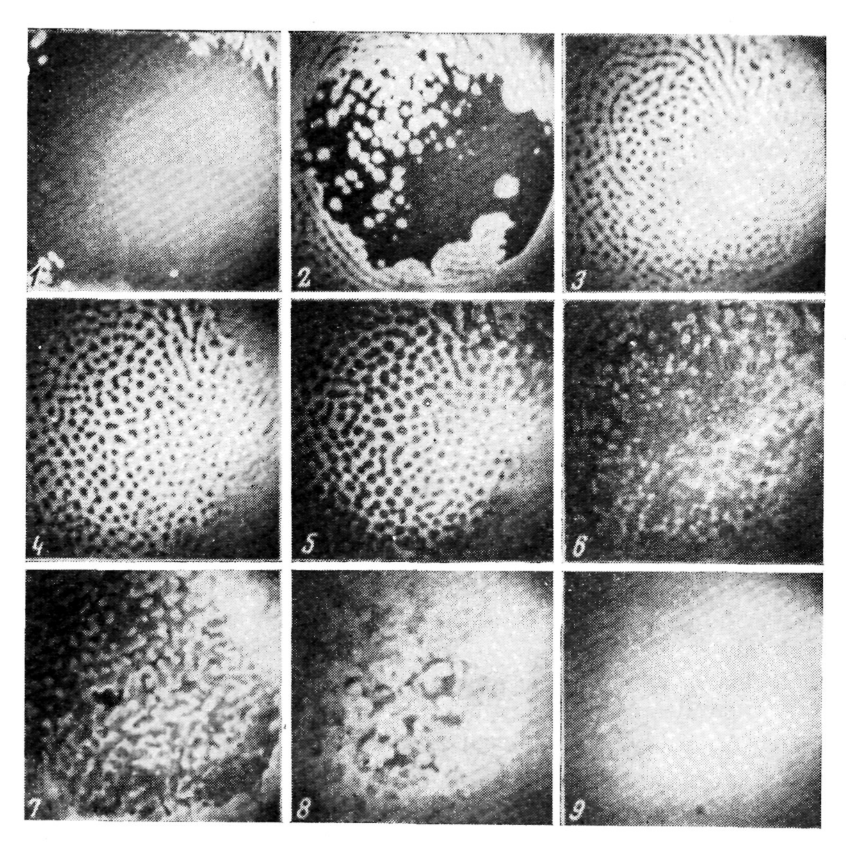


Рис. 72. Ячеистая структура

Последовательность кадров (*1*—*9*), снятых с интервалом в 2 мин., демонстрирует переход катализатора из восстановленного (кадр *1*) в окисленное состояние (кадр *9*); переход сопровождается появлением и исчезновением пространственно-организованных неоднородностей; исходные концентрации (в молях/л): ацетилацетон — 0,05; $NaBrO_3$ — 0,05; $Fe(phen)_3$ — 0,0004; H_2SO_4 — 0,5, $T = 20°$ C

Все вышеописанные эксперименты были проведены в закрытой системе, где строгая стационарность отсутствовала из-за расхода реагентов. Поэтому время жизни пространственных структур было конечным.

Трехмерные структуры. Наблюдение в трехмерном пространстве технически сложно, хотя ясно, что все структуры, существующие в одно- и двухмерном случаях, должны существовать и в трехмерных. Нам изредка удавалось наблюдать сферические волны, исходящие из ВЦ. Вайнфри (Winfree, 1973) обнаружил и описал спирально

закрученную поверхность, являющуюся простым трехмерным обобщением ревербератора. Эта структура возникает при разрыве плоского или сферического фронта вдоль некоторой линии.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВОЛН В ОДНОМЕРНОМ БЕСКОНЕЧНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

Распространение фронта химической реакции (Франк-Каменецкий, 1967). Рассмотрим диффузионное распространение химической реакции с порогом. Одной из простейших реакций этого типа является описанная в главе 3 ферментная система с субстратным угнетением (3.48)—(3.49). Будем считать, что фермент «закреплен» и в пространстве может диффундировать только субстрат. Тогда одномерная распределенная система описывается уравнением

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t} = k\left(\alpha - \beta\sigma - \frac{\sigma}{1+\sigma+\gamma\sigma^2}\right) + D\frac{\partial^2 \sigma}{\partial \xi^2}. \quad (7.4)$$

Обозначения те же, что в (3.48) и (3.49), $k = k_3 e/K_m$. В (7.4) всего два размерных параметра: k и D, которые определяют характерную длину:

$$\lambda_0 = \sqrt{\frac{D}{k}}. \quad (7.5)$$

Отношение λ_0 к длине реактора (L) показывает степень распределенности системы. Если

$$\frac{\lambda_0}{L} \gg 1, \quad (7.6)$$

то система сосредоточенная, в противном случае — распределенная. Введем безразмерные расстояние и время:

$$\eta = \frac{\xi}{\lambda_0}, \qquad \tau = kt,$$

тогда (7.4) приобретет вид:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial \tau} = \alpha - \beta\sigma - \frac{\sigma}{1+\sigma+\gamma\sigma^2} + \frac{\partial^2 \sigma}{\partial \eta^2}. \quad (7.7)$$

Если в модели (7.7) может распространяться фронт реакции, то безразмерная скорость движения фронта ($\varkappa$) будет зависеть только от α, β и γ. Реальная размерная скорость связана с $\varkappa$ выражением

$$v = \varkappa\sqrt{kD}. \quad (7.8)$$

Уравнения (3.49) и (7.7) имеют три положения равновесия: $0 < \sigma_1 < \sigma_2 < \sigma_3$. σ_1 и σ_3 устойчивы, σ_2 неустойчиво. Предположим, что точечная система (3.49) находится в состоянии σ_1. Тогда, если в результате внешнего воздействия или флуктуации σ станет больше σ_2, то система перейдет в состояние σ_3.

Рассмотрим теперь распространение фронта реакции вдоль бесконечной оси. Пусть система на участке $(-\infty, \eta_0)$ находится в состоянии σ_3, а на участке (η_0, ∞) — в состоянии σ_1. Тогда в результате диффузии концентрация σ будет расти справа от η_0 и уменьшаться слева от η_0. Мы рассматриваем несимметричный вариант $\sigma_2 - \sigma_1 \ll \sigma_3 - \sigma_2$. Очевидно, что в этом случае пороговое значение σ_2 будет достигнуто раньше справа от η_0, в результате чего система в точке $\eta_0 + \varepsilon$ перейдет в состояние σ_3. Далее этот процесс будет продолжаться. Предположим, что процесс перехода $\sigma_1 \to \sigma_3$ представляет собой стационарную волну, распространяющуюся вдоль

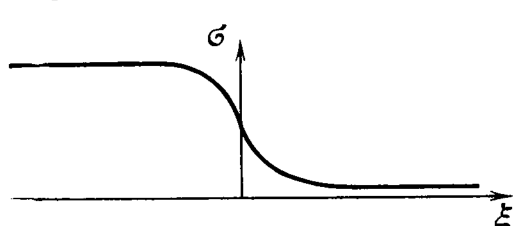


Рис. 73. Распространение фронта химической реакции

оси η с постоянной скоростью $\varkappa$ (рис. 73). Тогда в системе координат, движущейся с постоянной скоростью $\varkappa$,

$$\eta_1 = \eta - \varkappa\tau \tag{7.9}$$

профиль σ будет зависеть только от одной координаты η_1. Часто вместо замены координаты (7.9) удобно использовать замену времени

$$\theta = \tau - \frac{\eta}{\varkappa}. \tag{7.10}$$

В этом случае σ будет функцией только θ, и уравнение (7.7) примет вид

$$\frac{d\sigma}{d\theta} = \alpha - \beta\sigma - \frac{\sigma}{1 + \sigma + \gamma\sigma^2} + a\frac{d^2\sigma}{d\theta^2} = \varphi(\sigma) + a\frac{d^2\sigma}{d\theta^2}, \tag{7.11}$$

где $a = 1/\varkappa^2$ — пока неопределенный параметр.

Мы ищем решение $\sigma(\theta)$, удовлетворяющее условиям

$$\begin{aligned} &\frac{d\sigma}{d\theta} = 0, \quad \sigma = \sigma_1 \text{ при } \theta = -\infty \ (\eta = \infty), \\ &\frac{d\sigma}{d\theta} = 0, \quad \sigma = \sigma_3 \text{ при } \theta = \infty \ (\eta = -\infty) \end{aligned} \tag{7.12}$$

Рассмотрим фазовую плоскость уравнения (7.11), изображенную на рис. 74. Видно, что положения равновесия уравнений (7.7) и (7.11) совпадают. Характеристическое уравнение, соответствующее (7.11), имеет вид

$$\lambda^2 - \sigma\lambda + \Delta = 0, \tag{7.13}$$

где $\sigma = 1/a$; $\Delta = a^{-1}\partial\varphi/\partial\sigma$; $a > 0$. Как было показано выше (рис. 15),

$$\frac{\partial\varphi}{\partial\sigma}\Big|_{\sigma_1} < 0, \quad \frac{\partial\varphi}{\partial\sigma}\Big|_{\sigma_2} > 0, \quad \frac{\partial\varphi}{\partial\sigma}\Big|_{\sigma_3} < 0.$$

Следовательно, σ_1 и σ_3 — седла, а σ_2 — неседло. Поэтому искомому решению (7.12) на фазовой плоскости системы (7.11) соответствует сепаратриса, идущая из седла σ_1 в седло σ_3. Известно (Андронов и др., 1959; Андронов и др., 1966), что это — негрубый случай, осуществляющийся при одном значении параметра a, которое

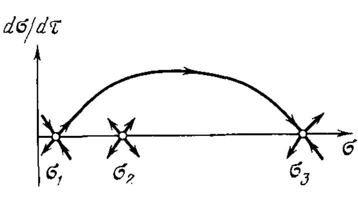


Рис. 74. **Фазовая плоскость уравнения бегущей волны (7.11).**

Сепаратриса идет из седла σ_1 в седло σ_3 при единственном значении параметра a, соответствующем единственной скорости волны

определяет единственную скорость движения фронта. Колмогоров, Петровский и Пискунов (1937) показали, что решение уравнения (7.7) при $t \to \infty$ асимптотически стремится к этому решению уравнения (7.11).

Как уже говорилось, величина a зависит от вида φ, т. е. от параметров α, β, γ. Сильнее всего a зависит от отношения высоты фронта к величине порога, т. е. от величины

$$b = \frac{\sigma_3 - \sigma_1}{\sigma_2 - \sigma_1}. \qquad (7.14)$$

Если b меньше определенной величины, распространение стационарного фронта невозможно. В конкретных случаях a определяется численно или приближенными методами.

Распространение импульсов. Точечная система, способная генерировать одиночные импульсы и автоколебания, описывается моделью не ниже второго порядка:

$$\dot{x} = f(x, y), \qquad \dot{y} = g(x, y). \qquad (7.15)$$

В простейшем случае, когда в пространстве может диффундировать только одна переменная, модель приобретает вид

$$\frac{\partial x}{\partial t} = f(x, y) + D\frac{\partial^2 x}{\partial \xi^2}, \qquad \frac{\partial y}{\partial t} = g(x, y). \qquad (7.16)$$

В этом случае задача о волне, движущейся с постоянной скоростью, сводится после замены времени $\tau = t - \xi/v$ к модели третьего порядка:

$$\frac{dx}{d\tau} = f(x, y) + \frac{D}{v^2}\frac{d^2x}{d\tau^2}, \qquad \frac{dy}{d\tau} = g(x, y). \qquad (7.17)$$

Определение скорости одиночного импульса — это задача об отыскании траектории, выходящей из седлообразной особой точки и возвращающейся в эту же точку. Аналитическое исследование уже этой простейшей проблемы весьма затруднительно. Во всех конкретных случаях скорость определяется численным расчетом. Стоит отметить, что если амплитуда импульса много больше порога, то скорость его распространения зависит только от характеристик фронта и может быть получена путем решения задачи типа (7.11), (7.12).

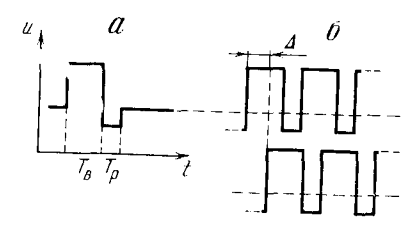


Рис. 75. Импульс в модели с тремя состояниями (*а*) и перезапуск двух элементов в модели с тремя состояниями (*б*)

$T_В$ — длительность состояния возбуждения;

$T_Р$ — длительность состояния рефрактерности

Периодической последовательности бегущих волн соответствует в (7.17) предельный цикл. Предельный цикл — грубая структура, поэтому он существует не при единственном значении D/v^2, а на интервале изменений этого параметра. Следовательно, имеется континуум скоростей распространения. В реальных системах из этого континуума с помощью краевых условий выбирается дискретный ряд. Так, например, при распространении волн по замкнутому кольцу в стационарном случае на кольце должно укладываться целое число волн.

ИДЕАЛИЗИРОВАННАЯ МОДЕЛЬ АКТИВНОЙ СРЕДЫ

При работе с моделями типа (7.2) большие трудности возникают даже при решении простейшей задачи определения скорости одиночного импульса. Поэтому для анализа сложных режимов распространения используются упрощенные модели.

Рассмотрим модель, в которой каждая точка среды может находиться в одном из трех состояний: покое, возбуждении, рефрактерности (Wiener, Rosenblueth, 1946; Гельфанд, Цетлин, 1960; Кринский, 1966, 1968). Форма импульса в такой модели показана на рис. 75, *а*. Если на точку, находящуюся в покое, подать возбуждение, она перейдет в возбужденное состояние, в котором будет находиться в течение времени $T_В$, затем перейдет в рефрактерное состояние длительностью $T_Р$ и затем снова — в состояние покоя. Это модель ждущей среды. В спонтанно-активной (автоколебательной) среде точка, выйдя из $T_Р$, возбуждается самопроизвольно. В состоянии $T_Р$ точка не может быть возбуждена. По покоящейся среде возбуждение двигается с постоянной скоростью v. Вектор скорости

перпендикулярен фронту волны. На такой модели очень легко показать, как возникают ведущие центры и ревербераторы.

Ведущий центр — перезапуск (Кринский, 1968).

1. Пусть два элемента связаны и находятся в состоянии покоя. Тогда если возбудить один элемент, то второй также возбудится с некоторой задержкой τ[1]. Элемент в состоянии рефрактерности не может возбудиться. Пусть первый элемент возбужден в момент $t = 0$, второй в $t = \Delta$. Если ввести фазу (φ), то при $t = 0$ $\varphi_1 = 0$, а $\varphi_2 = -\Delta$. Для того чтобы второй элемент запустил первый, необходимо, чтобы выполнялось неравенство $T_В + T_Р < \Delta + T_В$. Последующий запуск первым элементом второго возможен при условии $2T_В + T_Р > \Delta + T_В + T_Р$.

Таким образом, для перезапуска необходимо

$$T_Р < \Delta < T_В. \tag{7.18}$$

2. Возьмем непрерывную линию, состоящую из описанных элементов. Зададим начальные условия:

$$\begin{aligned} &t = 0, \quad T_Р < \Delta < T_В, \\ &x > x_0, \quad u = u_В, \quad \varphi = 0, \\ &x < x_0, \quad u = u_Р, \quad \varphi = -\Delta. \end{aligned} \tag{7.19}$$

Тогда точка x_0 станет периодическим источником возбуждения, от которого волны будут распространяться по всему отрезку попеременно то направо, то налево.

Если задать симметричные начальные условия:

$$\begin{aligned} &t = 0, \quad T_Р < \Delta < T_В, \\ &x_1 < x < x_2, \quad u = u_В, \quad \varphi = 0, \\ &\left.\begin{aligned} -\infty < x < x_1 \\ x_2 < x < \infty \end{aligned}\right\}, \quad u = u_Г, \quad \varphi = -\Delta, \end{aligned} \tag{7.20}$$

то участок (x_1, x_2) станет симметричным источником возбуждения, аналогичным наблюдаемому в эксперименте ведущему центру. Следует заметить, что естественные возмущения (флуктуации) и обычно применяемые искусственные возмущения локальны и имеют симметричное колоколообразное распределение концентраций.

Ревербератор. Образование спиральной волны, вследствие разрыва фронта, показано на рис. 76 (Балаховский, 1965).

Среда с неоднородностью (Кринский, 1968). Для возбуждения ведущих центров и ревербераторов на однородной среде требуется задавать разрывные начальные условия. На неоднородной (напри-

---

[1] Величина τ может быть очень мала и в дальнейшем не будет приниматься во внимание. Условие $\tau \neq 0$ нужно лишь для того, чтобы по линии, состоящей из описанных элементов, возбуждение распространялось с конечной скоростью.

мер, по длительности рефрактерности T_P) среде разрывы возникают при подаче возбуждения на среду от внешнего генератора.

1. Возникновение перезапуска (эхо). Возьмем отрезок, состоящий из двух половин. Слева T_P меньше, чем справа

$$\delta + T_{P_1} = T_{P_2}, \qquad T_{B_1} = T_{B_2} > T_{P_2}. \qquad (7.21)$$

Будем возбуждать конец левого участка с минимальным возможным периодом $T = T_{B_1} + T_{P_1}$. Легко видеть, что из-за задержек,

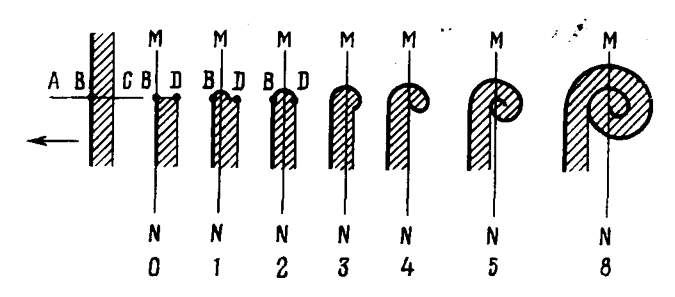


Рис. 76. Динамика образования ревербератора из разрыва фронта волны в модели с тремя состояниями

Жирная линия зона возбуждения, зона рефрактерности заштрихована. ABC — линия разрыва фронта волны. 0—8 — последовательные моменты времени после разрыва фронта. MN — положение фронта в момент 0.

происходящих на неоднородности, может возникнуть обратная волна. Номер импульса от внешнего стимулятора, при котором появляется отражение, равен:

$$n = \frac{T_{P_2} + \gamma}{\delta}, \qquad 0 < \gamma < \delta. \qquad (7.22)$$

Если, подав n импульсов, выключить стимулятор, то начнется перезапуск. Однако из-за неоднородности режим перезапуска существует конечное время. Число периодов колебаний с точностью до единицы определяется формулой

$$p = \frac{T_B - T_{P_2}}{\delta}. \qquad (7.23)$$

2. Образование ревербератора на неоднородности после подачи на среду двух последовательных импульсов от внешнего источника показано на рис. 77. Время жизни такого ревербератора также конечно, в отличие от случая однородной среды.

3. Фибрилляция в модельной среде. На неоднородной среде ВЦ и ревербераторы имеют конечное время

жизни. В то же время они возникают при разрывах фронтов волн, исходящих из других ВЦ и ревербераторов. Если число рождающихся генераторов больше или равно числу погибающих, то генерация на ждущей среде будет непрекращающейся. Это и есть модель устойчивой фибрилляции. Было показано (Кринский, 1968), что фибрилляция будет устойчива, если число одновременно существующих генераторов превышает критическую величину. Эта величина — аналог наблюдаемый в эксперименте критической массы.

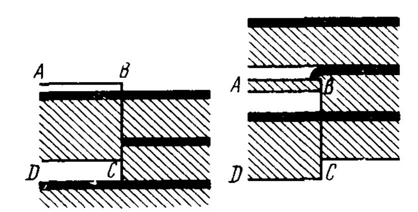


Рис. 77. Разрыв фронта и образование ревербератора при прохождении через участок с увеличенным T_p

$ABCD$ — область с увеличенным T_p

Перезапуск в системе связанных ждущих мультивибраторов. От моделей сред с конечным числом состояний естественный путь ведет к цепочке (или паре) диффузионно связанных генераторов:

$$\frac{du_i}{dt} = f(u_i, w_i) + \frac{D}{h^2}(u_{i-1} - 2u_i + u_{i+1}), \qquad \frac{dw_i}{dt} = g(u_i, w_i). \quad (7.24)$$

Рассмотрим два идентичных связанных моностабильных генератора (Кринский и др., 1972):

$$\begin{aligned} \varepsilon\dot{u}_1 &= f(u_1, v_1) - D(u_1 - u_2), \qquad \dot{v}_1 = g(u_1, v_1), \\ \varepsilon\dot{u}_2 &= f(u_2, v_2) + D(u_1 - u_2), \qquad \dot{v}_2 = g(u_2, v_2). \end{aligned} \quad (7.25)$$

Здесь

$$f(u, v) = u - \frac{u^3}{3} + v, \qquad g(u, v) = -(u + bv - a)\cdot\exp(u - 1). \quad (7.26)$$

В таком виде рассматриваемая система служит качественной моделью возбудимой мембраны (глава 6). Сечение фазового пространства системы (7.25) плоскостью u_1, v_1 качественно показано на рис. 78, где отмечены положения изоклины $\dot{u} = 0$ при $\Delta = 0$, $\Delta > 0$ и $\Delta < 0$ ($\Delta = D(u_1 - u_2)$). Для качественного рассмотрения удобно использовать модификацию (7.25), нуль-изоклины которой показаны на рис. 79. Здесь Δ принимает лишь три значения: 0, $\pm KD$

Системы (u_1, v_1) и (u_2, v_2) можно рассматривать независимо, обращая внимание только на величину Δ. Если изображающие точки обеих систем движутся синфазно, то $\Delta = 0$ и поведение системы не отличается от поведения одиночного генератора. Пусть заданы

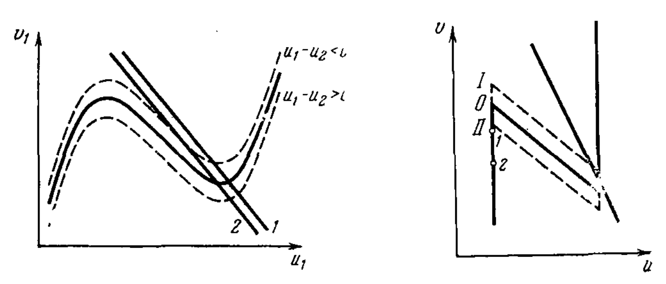


Рис. 78. Проекция фазового пространства системы (7.25)

Пунктиром показаны смещения характеристик при сдвиге фаз между двумя элементами 1 — одиночный элемент — ждущий; 2 — одиночный элемент — автогенератор; остальные обозначения в тексте

Рис. 79. Идеализированные характеристики модели (7.25)

Объяснение в тексте

начальные условия, показанные на рис. 80. Тогда в начальный момент времени изоклины ($\dot{u}_1 = \dot{u}_2 = 0$) занимают положение 0. Когда изображающая точка (*1*) дойдет до границы устойчивого участка левой ветви, она перескочит на правую ветвь (рис. 80, *б*). Тогда $\dot{u}_1 = 0$ займет положение *I*, а $\dot{u}_2 = 0$ — положение *II*, как показано на рис. 79. Дальнейший ход событий зависит от того, какая из изображающих точек раньше перескочит на другую ветвь. Если это сделает точка *2*, то фазовый портрет примет вид, изображенный на рис. 80, *в*, а вся система будет монотонно стремиться к положению равновесия. Если точка *1* раньше перескочит на другую ветвь, чем точка *2*, то мы вернемся к ситуации рис. 80, *а*. Иначе говоря, в этом случае точка *1* выходит из состояния рефрактерности раньше, чем кончится состояние возбуждения системы (*2*). В результате система (*1*) снова возбуждается.

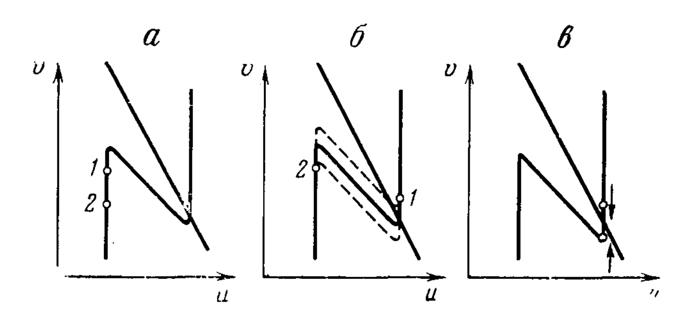


Рис. 80. Перезапуск в идеализированной модели (7.25)

1 и *2* — изображающие точки двух элементов (объяснение в тексте)

Из рис. 80 видны условия, необходимые для осуществления перезапуска: 1) положение равновесия в ситуации *1* рис. 79 должно быть неустойчиво; 2) предельный цикл изображен на рис. 81. Видно, что для существования перезапуска необходимо, чтобы на участке A^+B^- всегда находилась хотя бы одна изображающая точка. Пусть во время цикла возникает ситуация, где изображающие точки занимают положение L и M, как на рис. 80, *а*, тогда

$$T_{LM} = T_{MB} + T_{CD^+} + T_{A^+L}, \qquad T_{BC} \simeq T_{D^+A^+} = \varepsilon \to 0.$$

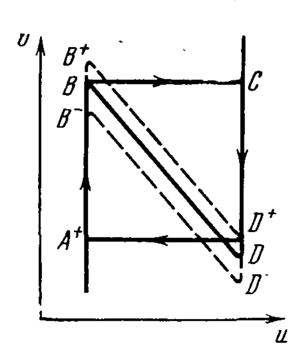


Рис. 81. Предельный цикл (A^+BCD^+) в идеализированной модели (7.25)

Таким образом, для существования предельного цикла необходимо выполнение условия

$$T_{A^+B^-} \geq T_{B^-B} + T_{CD^+}.$$

В более грубом приближении время движения на левой ветви должно быть больше времени движения по правой ветви изоклины $\dot{u} = 0$:

$$T_{AB} > T_{CD}.$$

Режим перезапуска может осуществляться и в системе, где каждый элемент автоколебательный (рис. 78, режим *2*). В этом случае сдвиг характеристики из положения 0 в положение *I* приводит к резкому уменьшению времени прохождения участка CD.

СТРУКТУРА ТЬЮРИНГА

Многие животные, например кишечнополостные, черви, многоножки и другие, имеют почти периодическое строение. Тьюринг предположил, что эта периодичность является следствием периодического распределения некоторого вещества, влияющего на рост клеток,— морфогена (Turing, 1952). Он показал, что периодическое в пространстве и стационарное во времени распределение концентраций может установиться в первоначально однородной системе, где химические реакции сочетаются с диффузией.

Пусть имеется два вещества — x и y, тогда в одномерном случае система уравнений имеет вид

$$\frac{\partial x}{\partial t}=f(x,y)+D_x\frac{\partial^2 x}{\partial \xi^2},\qquad \frac{\partial y}{\partial t}=g(x,y)+D_y\frac{\partial^2 y}{\partial \xi^2}. \tag{7.27}$$

Для отрезка $(0, l)$ с непроницаемыми стенками на концах краевые условия имеют вид

$$\frac{\partial x}{\partial \xi}(0,\ t)=\frac{\partial y}{\partial \xi}(0,\ t)=\frac{\partial x}{\partial \xi}(l,\ t)=\frac{\partial y}{\partial \xi}(l,\ t)=0. \tag{7.28}$$

Для кольца

$$x(0,\ t)=x(l,t),\qquad y(0,\ t)=y(l,\ t),$$
$$\frac{\partial x}{\partial \xi}(0,\ t)=\frac{\partial x}{\partial \xi}(l,t),\qquad \frac{\partial y}{\partial \xi}(0,\ t)=\frac{\partial y}{\partial \xi}(l,\ t). \tag{7.29}$$

Пусть система (7.27) имеет однородное по пространству стационарное состояние $(x_0,\ y_0)$; исследуем его устойчивость. Для этого запишем линеаризованную относительно отклонений

$$u=x-x_0,\qquad w=y-y_0, \tag{7.30}$$

систему

$$\frac{\partial u}{\partial t}=au+bw+D_x\frac{\partial^2 u}{\partial \xi^2},\qquad \frac{\partial w}{\partial t}=cu+dw+D_y\frac{\partial^2 w}{\partial \xi^2}, \tag{7.31}$$

где

$$a=\frac{\partial f}{\partial x}(x_0,y_0),\qquad b=\frac{\partial f}{\partial y}(x_0,\ y_0),$$
$$c=\frac{\partial g}{\partial x}(x_0,\ y_0),\qquad d=\frac{\partial g}{\partial y}(x_0,y_0).$$

Будем искать решение (7.31) в виде

$$u=Ae^{pt}\cdot e^{ikx},\qquad w=Be^{pt}\cdot e^{ikx}. \tag{7.32}$$

Подстановка (7.32) в (7.31) приводит к характеристическому уравнению

$$(p-a+k^2D_x)(p-d+k^2D_y)-bc=0. \tag{7.33}$$

Устойчивость стационарного состояния $(x_0,\ y_0)$ зависит от знака p. Рассмотрим вариант, когда в отсутствие диффузии

$$D_x=D_y=0, \tag{7.34}$$

система устойчива. В этом случае

$$\sigma_0=a+d<0,\qquad \Delta_0=ad-bc>0. \tag{7.35}$$

Введем обозначение

$$z = k^2. \tag{7.36}$$

Тогда p имеет вид

$$p = \frac{-\sigma \pm \sqrt{\sigma^2 - 4\Delta}}{2}, \tag{7.37}$$

где

$$\sigma = a + d - (D_x + D_y)z, \qquad \Delta = \Delta_0 - (aD_y + dD_x)z - D_xD_yz^2. \tag{7.38}$$

Нас интересуют условия, при которых наличие диффузии приводит к неустойчивости. При выполнении (7.35) этого можно достичь, только если

$$\Delta < 0. \tag{7.39}$$

Для этого z должно находиться в интервале (z_1, z_2), где

$$z_{1,2} = \frac{aD_y + dD_x \pm \sqrt{(aD_y + dD_x)^2 - 4D_xD_y\Delta_0}}{2D_xD_y}. \tag{7.40}$$

Таким образом, для существования неустойчивости необходимо, чтобы

$$1.\ D_x \neq D_y \neq 0, \qquad 2.\ a > 0 \ (\text{или, наоборот, } d > 0),$$
$$3.\ bc < ad < 0. \tag{7.41}$$

Второе из условий означает, что одна из реакций должна иметь автокаталитический характер в окрестности (x_0, y_0). Последнее условие следует из рассмотрения (7.35). Если эти условия выполнены, то амплитуды пространственных гармоник с волновыми числами, лежащими в интервале (7.40), будут экспоненциально нарастать в окрестности (x_0, y_0).

Граничные условия (7.28), (7.29) требуют, чтобы на кольце укладывалось целое число волн

$$L = \frac{2\pi}{k} n, \tag{7.42}$$

а на отрезке целое число полуволн

$$L = \frac{\pi}{k} n. \tag{7.43}$$

Условия (7.42), (7.43) отбирают из континуума (7.40) дискретный ряд. Численные расчеты показывают, что в конце концов в системе устанавливается одно периодическое по пространству стационарное решение, причем пространственный период $\lambda_n = 2\pi/k$ опреде-

ляется выбором начальных условий (Turing, 1952; Lefever, 1968; Полякова, 1970).

Таким образом, в системе, где в отсутствие диффузии однородное стационарное состояние устойчиво, при наличии диффузии двух веществ оно может стать неустойчивым.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выше показано, что в нелинейных распределенных системах с диффузионным типом связи могут существовать стационарные режимы, вид которых не зависит от начальных условий. От начальных условий зависит только сам факт существования определенного режима. Режимами такого типа являются: 1) одиночная бегущая волна (стационарна только в движущейся системе координат); 2) бегущие волны в кольцевых системах; 3) структуры Тьюринга.

Однако вид бегущих по кольцу волн и структур Тьюринга тесно связан с геометрией системы в целом. Действительно, если эти процессы периодичны в пространстве, то имеется связь $\lambda = L/n$ для бегущей по кольцу волны или $\lambda = 2L/n$ для структуры Тьюринга. Здесь λ — длина волны, L — длина системы, n — целое число. Отсюда же получается выражение для периода колебаний в кольцевой системе $T = L/nv$ (v — скорость распространения волны).

Кроме того, существуют стационарные автоволновые процессы, которые обладают характерными λ и T, не зависящими от краевых условий и размеров системы. Это — ведущий центр и ревербератор. В этих двух случаях имеется стационарность колебаний в каждой точке пространства. Положение центральной части зоны влияния ВЦ и Р фиксировано в пространстве и зависит только от начальных условий. Подобные структуры теоретически фиксируют свое положение в неограниченной однородной системе. В центральной зоне ВЦ и Р имеется стационарное распределение фазы колебаний. Стоит отметить чрезвычайное сходство ВЦ и Р с кольцами Лизеганга и фигурами роста кристаллов, но в последних случаях структура образована стационарным распределением концентраций, а в случаях ВЦ и Р — фаз колебаний.

Утверждение о характерных λ и T требует уточнения. В идеализированной модели (стр. 159) эти величины для ВЦ и Р одинаковы. В эксперименте на химической модели периоды располагаются следующим образом: $T_Р < T_{ВЦ} < T_0$. При этом $\lambda_Р$ и $T_Р$ постоянны с высокой точностью, так как эти величины определяются длительностью рефрактерности при возбуждении амплитудой, равной собственной. А эта амплитуда много больше величины флуктуаций. В случае ВЦ разброс $T_{ВЦ}$ (и, следовательно, $\lambda_{ВЦ}$) весьма велик. Можно полагать, что это связано с возникновением ВЦ на микро-

гетерогенностях. Это предположение подкрепляется тем, что период колебаний ВЦ, возникающих в районе краевого угла, часто много меньше, чем средний $T_{ВЦ}$.

Роль флуктуаций и микрогетерогенностей в возникновении ВЦ, по-видимому, совершенно та же, что и в процессе образования новой фазы из метастабильной фазы (например, при вскипании перегретой или кристаллизации переохлажденной жидкости). Действительно, ВЦ возникает в том случае, когда в результате флуктуации локально превышается порог возбуждения. На микрогетерогенности этот порог может быть снижен.

В проблеме АВП число нерешенных задач гораздо больше, чем число хорошо установленных фактов. Практически отсутствуют математические методы получения решений типа АВП и анализа их устойчивости. Весьма важен вопрос о критических линейных размерах системы, при превышении которых могут возникать АВП. Существуют, по-видимому, и другие критические размеры, при превышении которых λ и T с высокой точностью не зависят от размеров системы, как это наблюдается в эксперименте.

ЛИТЕРАТУРА[1]

ВВЕДЕНИЕ

Атауллаханов Ф. И. 1972. Биофизика, **17**, 647.

Баренблатт Г. И., Ентов В. М., Салганик Р. Л. 1965. Прикл. матем. мех., **29**, 977.

Белоусов Б. П. 1959. Сб. рефер. по радиац. медицине за 1958 г. М., Медгиз, стр. 145.

Биологические часы. 1964. М., «Мир».

Бонхеффер К. 1959. Труды IV Всес. совещ. электрохим. М., Изд-во АН СССР, стр. 579.

Борисов А. Ю., Ильина М. Д. 1971. Биофизика, **16**, 157.

Вавилин В. А., Жаботинский А. М. 1967. КПБХС, I, стр. 220.

Вавилин В. А., Жаботинский А. М., Заикин А. Н. 1970. Журн. физ. химии, **44**, 1345.

Вахидов Р. С., Попов В. И., Старченко А. А. 1970. Электрохимия, **6**, 1720.

Виленкин Б. Я. 1967. КПБХС, I, стр. 404.

Вольтер Б. В., Сальников И. Е. 1972. Устойчивость режимов работы химических реакторов. М., «Химия».

Вольтер Б. В., Софиев А. Э., Шатхан Ф. А. 1968. Автоматизация производства полиэтилена. М.

Вольтерра В. 1928. Успехи физ. наук, **8**, 13.

Гаузе Г. Ф. 1936. Зоол. журн, **13**, 1.

Герварт Ю. Г., Франк-Каменецкий Д. А. 1942. Известия АН СССР, ОХН, **4**, 210.

Дещеревский В. И., Жаботинский А. М., Сельков Е. Е., Сидоренко Н. П., Шноль С. Э. 1970. Биофизика, **15**, 225.

Жаботинский А. М. 1964а. Биофизика, **9**, 306.

Жаботинский А. М. 1964б. Докл. АН СССР, **157**, 392.

Жаботинский А. М. 1972. Журн. аналит. химии, **37**, 437.

Зельдович Я. Б., Франк-Каменецкий Д. А. 1938. Докл. АН СССР, **19**, 639.

Изидинов С. О., Редько Ф. Ф. 1971. Электрохимия, **7**, 1610.

Катц Б. 1968. Нерв, мышца, синапс. М., «Мир».

Колмогоров А. Н., Петровский И. Г., Пискунов Н. С. 1937. Бюлл. МГУ, Матем. и мех., I, 1.

Кондрашова М. Н., Каминский Ю. Г. 1971. КПБХС, II, стр. 72.

Корзухин М. Д., Феофанова Т. В. 1971. КПБХС, II, стр. 241.

Левин В. Р., Молчанов А. М. 1971. КПБХС, II, стр. 252.

Ленинджер А. 1966. Митохондрия. М., «Мир».

Маркин В. С., Мазур Н. Г. 1971. Электрохимия, **7**, 961.

Минкевич И. Г., Чернавский Д. С. 1969, Биофизика, **14**, 564.

Молчанов А. М. 1967. КПБХС, I, стр. 274.

Молчанов А. М. 1970. Биофизика, **15**, 497.

Молчанов А. М. 1971. Биофизика, **16**, 482.

Моно Ж., Жакоб Ф. 1964. Регуляторные механизмы клетки. М., «Мир» стр. 477.

Мэзия Д. 1963. Митоз и физиология клеточного деления. М., ИЛ.

---

[1] Сборники статей: «Колебательные процессы в биологических и химических системах». М., «Наука», 1967 и «Колебательные процессы в биологических и химических системах», т. 2. Пущино-на-Оке, 1971 будут обозначаться далее как КПБХС, I и КПБХС, II.

Пригожин И. 1960. Введение в термодинамику необратимых процессов. М., ИЛ.
Романовский Ю. М., Чернавский Д. С. 1971. КПБХС, II, стр. 296.
Сальников И. Е. 1948. Докл. АН СССР, **60**, 405.
Сальников И. Е. 1949. Журн. физ. химии, **23**, 258.
Сельков Е. Е. 1970. Биофизика, **15**, 1065.
Сельков Е. Е. 1971. КПБХС, II, стр. 5.
Сребницкий В. 1911. Журн. русск. физ.-хим. об-ва, Физика, **43**, 148.
Ташмухамедов Б. А., Гагельганс А. И. 1970. Биофизика, **15**, 443.
Тимофеев-Ресовский Н. В., Воронцов Н. Н., Яблоков А. В. 1969. Краткий очерк теории эволюции. М., «Наука».
Франк-Каменецкий Д. А. 1939. Докл. АН СССР, **25**, 672.
Франк-Каменецкий Д. А. 1941. Успехи химии, **10**, 373.
Франк-Каменецкий Д. А. 1967. Диффузия и теплопередача в химической кинетике, 2-е изд. М., «Наука».
Франк-Каменецкий Д. А., Сальников И. Е. 1943. Журн. физ. химии, **17**, 79.
Ходжкин А. 1965. Нервный импульс. М., «Мир».
Чернавская Н. М., Чернавский Д. С. 1958. Биофизика, **3**, 521.
Чернавская Н. М., Чернавский Д. С. 1960. Успехи физ. наук, **72**, 627.
Чернавская Н. М., Чернавский Д. С. 1967. КПБХС, I, стр. 51.
Шемякин Ф. М., Михалев П. Ф. 1938. Физико-химические периодические процессы. М.—Л., Изд-во АН СССР.
Шноль С. Э. 1958. Вопр. мед. химии, **4**, 443.
Шноль С. Э. 1965. Сб. Молекулярная биофизика. М., «Наука», стр. 56.
Badwell J., Hinshelwood C. N. 1951. Proc. Roy. Soc., **A 205**, 375.
Baker R. F., Janofsky C. 1968. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **60**, 313.
Bannister T. T. 1965. Biochim. et Biophys. acta, **109**, 97.
Bischoff J. R., Mason D. M. 1968. Chem. Engng Sci., **23**, 447.
Bonhoeffer K. F. 1948. J. Gen. Physiol. **32**, 69.
Bonhoeffer K. F. 1948. Z. Elektrochem. **52**, 24.
Bonhoeffer K. F., Vetter K. J. 1950. Z. phys. Chem., **196**, 127.
Bray W. C. 1921. J. Amer. Chem. Soc., **43**, 1262.
Bray W. C., Liebhafsky H. A. 1931. J. Amer. Chem. Soc., **53**, 38.
Bredig G., Weinmayr J. 1903. Z. physik. Chem., **42**, 601.
Bush S. F. 1969. Proc Roy. Soc., **A309**, 1.
Chance B., Estabrock E. W., Ghosh A. 1964. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **51**, 1244.
Chance B., Ghosh A., Higgins J. J., Maitra P. K. 1964. Ann. N. Y., Acad. Sci., **115**, 1010.
Chance B., Hess B., Bets A. 1964. Biochem. and Biophys. Res. Communs, **16**, 182.
Chance B., Schoener B., Elsaesser S. 1964. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **52**, 337.
Chance B., Yoshioka T. 1966. Arch. Biochem. and Biophys., **117**, 451.
Christiansen J. A. 1961. Advances Ensymol., **23**, 83.
Circadian Closk, 1965. J. Aschoff (Ed.). Amsterdam, North Holland Publ. Co.
Contesse G., Crepin M., Gros F. 1969. Bull. Soc. chim. biol., **51**, 1445.
Darlix J. L., Fromageot P., Reich E. 1971. Biochemistry, **10**, 1525.
Day R. A., Pease R. N. 1940. J. Amer. Chem. Soc., **62**, 2234.
Degh H. 1967. Acta chem. scand., **21**, 1051.
Degh H. 1968. Nature, **217**, 1047.
Degh H. 1969. Biochim. et biophys. acta, **180**, 271.
Douglas J. M., Gaitonde N. Y. 1967. Industr. Engng Chem. Fundam., **6**, 265.
Douglas J. M., Rippin D. W. T. 1966. Chem. Engng Sci., **21**, 305.
Duysens L. N. M., Amesz J. 1957. Biochim. et biophys. acta, **24**, 19.
Ehret Ch. F., Wille J. J. 1970. In «Photobiology of Microorganisms». Per Hulldall (Ed.). J. Wiley, Chap. 13.
Eigen M. 1971. Naturwissenschaften, **58**, 465.
Franck U. F. 1956. Progr. Biophys., **6**, 171.
Franck U. F. 1965. Studium generale, **18**, 313.
Franck U. F. 1967. Ber. Bunsenges. phys. Chem., **71**, 789.

Fukushima Y., Tonomura Y. 1972. J. Biochem. (Tokyo), **72**, 623.
Ghosh A. K., Chance B. 1964. Biochem. and Biophys. Res. Communs, **16**, 174.
Ghosh A. K., Chance B., Pye E. K. 1971. Arch. Biochem. and Biophys., **145**, 319.
Gilbert D. A. 1968. J. Theoret. Biol., **21**, 113.
Glansdorff P., Prigogine I. 1971. Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations. N. Y., Wiley — Interscience.
Gooch Van D., Packer L. 1971. Biochim. et biophys. acta, **245**, 17.
Goodwin B. C. 1963. Temporal Organization in Cells. A Dynamic Theory of Cellular Control Processes. London, N. Y., Acad. Press.
Goodwin B. C. **1966**. Nature, **209**, 479
Goodwin B. C. 1969. Europ. J. Biochem., **10**, **511**.
Goodwin B. C. 1969. Europ. J. Biochem., **10**, 515.
Graham J. M., Green C. 1970. Europ. J. Biochem., **12**, 1.
Harrison D. E. F. 1970. J. Cell Biol., **45**, 514.
Hearon J. Z. 1953. Bull. Math. Biophys., **15**, 121.
Heathcote H. L. 1901. J. Phys. Chem., **37**, 368.
Heathcote H. L. 1907. J. Soc. Chem. Ind., **26**, 899.
Hedges E. S. 1931. Nature, **128**, 398.
Hedges E. S., Myers J. E. 1926. The Problem of Physico-Chemical Periodicity. London.
Hess B., Chance B., Betz A. 1964. Ber. Bunsenges. phys. Chem., **68**, 768.
Higgins J. 1964. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **51**, 989.
Higgins J. 1967. Industr. Engng Chem., **59**, 18.
Hodgkin A. L., Huxley A. F. 1952. J. Physiol., **117**, 500.
Huunan-Seppälä A. 1971. J. Bioenergetics, **2**, 197.
Imamoto F. 1968. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **60**, 305.
Jacob H. E., Kretschmer S. 1969. Studia Biophys., **14**, 151.
Jennings H. 1939. Genetics, **24**, 202.
Jost W. 1944. J. Phys. Chem., **193**, 332.
Jost W. 1947. Z. Naturforsch., **20**, 159.
Knorre W. A. 1968. Biochem. and Biophys. Res. Communs, **31**, 812.
Knox J. H., Norrish R. G. W. 1954a. Trans. Faraday Soc., **50**, 928.
Knox J. H., Norrish R. V. W. 1954b. Proc. Roy. Soc., **A 221**, 151.
Lapidus L. 1970. Industr. Engng Chem., **62**, 68.
Lewenstein A., Bachofen R. 1972. Biochim. et biophys. acta, **267**, 80.
Lewis B., Elbe G.*von* 1961. Combustion, Flames and Explosion of Gases. N. Y., Acad. Press.
Lillie R. S. 1925. J. Gen. Physiol., **7**, 437.
Lillie R. S. 1928. Science, **67**, 593.
Lillie R. S. 1936. Biol. Rev., **11**, 181.
Lotka A. J. 1910. J. Phys. Chem., **14**, 271.
Lotka A. J. 1920. J. Amer. Chem. Soc., **27**, 1595.
Lotka A. J. 1965. Elements of Mathematical Biology. N. Y.
Luther R. 1906. Z. Elektrochem., **12**, 596.
Mano Y. 1968. Biochem. and Biophys. Res. Communs., **33**, 881.
Mano Y. 1970. Developm. Biol., **22**, 433.
Masters M., Donachie W. D. 1966. Nature, **203**, 476.
Matsuzaki J., Woodson J. H., Liebhafsky H. A. 1970. Bull. Chem. Soc. Japan, **43**, 3317.
Metlicka R., Rybova R. 1967. Biochim. et biophys. acta, **135**, 563.
Meyenburg H. K. von. 1969. Arch. Mikrobiol., **66**, 289.
Nakajima S., Yokota K., Yamasaki I. 1969. Nature, **222**, 794 A.
Newitt D. M., Thornes L. S. 1937. J. Chem. Soc., 1656.
Ogata J., Morimoto T. 1969. J. Chem. Soc., **B**, 74.
Orr G. S., Kirk J., Gray K. G., Anderson J. R. 1968. Brit. J. Haematol., **15**, 23.
Packer L. 1970. Federat. Proc., **29**, 1533.
Packer L., Donovan M. P., Wrigglesworth J. M. 1969. Biochem. and Biophys. Res. Communs, **35**, 832.
Packer L., Utsumi K., Mustafa M. G. 1966. Arch. Biochem. and Biophys., **117**, 381.
Peard M. G., Cullis C. F. 1951 Trans Faraday Soc., **47**, 616.
Perche A., Perey A., Lucquin M. 1970. Combust. Flame, **15**, 89.

Pointu B. 1969. Electrochim. acta, **14**, 1207.
Potter V. R., Baril E. F. Watanabe M., Whittle E. D. 1968. Federat. Proc. **27**, 1238.
Potter V. R., Watanabe H., Pitot H. C., Morris H. P. 1969. Cancer Res., **29**, 55.
Prigogine I., Nicolis G. 1971. Quart. Rev. Biophys., **4**, 107.
Rashevsky N. 1948. Bull. Math. Biophys., **10**, 159.
Rashevsky N. 1960. Mathematical Biophysics. Physico-mathematical foundations of biology. v. 1—2. 3 ed. N. Y., London, Dover publ.
Rettig D., Voigt C., Schwabe K. 1970. Corros Sci., **10**, 657.
Rice F. O., Reif O. M. 1927. J. Phys. Chem., **31**, 1352.
Schweiger E., Wallraff H. G., Schweiger H. G. 1964, Science, **146**, 658.
Sikyta B., Vojtisek V., Slezák J. 1970. Folia microbiol., **15**, 59.
Sonneborn T. M. 1938. Proc. Amer. Philos. Soc., **79**, 411.
Spangler R. A., Snell F. M. 1961. Nature, **191**, 457.
Sweeny B. M. 1969. Rhythmic phenomena in plants. London, Acad. Press.
Tepper T., Wierenga P. K. 1972. Arch. Biochem. and. Biophys., **151**, 512.
Torigoe Y. 1967. Denki Kagaku, **35**, 206.
Turing A. M. 1952. Philos. Trans. Roy. Soc. London, **B237**, 37.
Utsumi K., Packer L. 1967. Arch. Biochem. and Biophys., **120**, 404.
Van der Pol B. 1940. Acta med. scand., suppl., **108**, 76.
Van der Veen R. 1949. Physiol. Plantarum, **2**, 287.
Volterra V. 1931. Lecons sur la theorie mathematique de la lutte pour la vie. Paris.
Volterra V. 1938. Fluctuations dans la lutte pour la vie, Paris, Soc. France.
Walsh A. D. 1947. Trans. Faraday. Soc., **43**, 305.
Weinberg A. M. 1939. Bull. Math. Biophys., **1**, 19.
Woodson J. H., Liebhafsky H. A. 1969. Nature, **224**, 690.
Yamasaki J., Yokota K. 1967. Biochim. et biophys. acta, **132**, 310.
Yamasaki J., Yokota K., Nakajima R. 1965. Biochem. and Biophys. Res. Communs, **21**, 582.
Yang C. H., Gray B. F. 1969. J. Phys. Chem., **73**, 3395.

ГЛАВА ПЕРВАЯ

Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э. 1959. Теория колебании, М., ГИФМЛ.
Андронов А. А., Леонтович Е. А., Гордон И. И., Майер А. Г. 1966. Качественная теория динамических систем второго порядка. М., «Наука».
Андронов А. А., Леонтович Е. А., Гордон И. И., Майер А. Г. 1967. Теория бифуркаций динамических систем на плоскости. М., «Наука».
Арис Р. 1967. Анализ процессов в химических реакторах. Л., «Химия».
Арнольд В. И. 1971. Обыкновенные дифференциальные уравнения. М., «Наука».
Баутин Н. Н. 1949. Поведение динамических систем вблизи границ области устойчивости. М., Гостехиздат.
Беллман Р. 1969. Введение в теорию матриц. М., «Наука».
Бенсон С. 1964. Основы химической кинетики. М., «Мир».
Боголюбов Н. Н., Митропольский Ю. А. 1963. Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний. Изд. 3-е. М., ГИФМЛ.
Вазов В. 1968. Асимптотические разложения решений обыкновенных дифференциальных уравнений. М., «Мир».
Волькенштейн М. В. 1967. Физика ферментов. М., «Наука».
Вольтер Б. В., Сальников И. Б. 1972. Устойчивость режимов работы химических реакторов. М., «Химия».
Гантмахер Ф. Р. 1967. Теория матриц. М., «Наука».
Денбиг К. Т. 1968. Теория химических реакторов. М., «Наука».
Киреев В. А. 1956. Курс физической химии. М., ГНТИХЛ.
Корзухин М. Д. 1969. Канд. дисс. М.
Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М. 1964. Статистическая физика. М., «Наука».
Лефшец С. 1961. Геометрическая теория дифференциальных уравнений. М., ИЛ.

Мелвин-Хьюз Э. А. 1962. Физическая химия, т. 2. М., ИЛ.
Мишина А. П., Проскуряков И. В. 1965. Высшая алгебра. М., «Наука».
Понтрягин Л. С. 1957. Известия АН СССР, серия матем., **21**, 607.
Понтрягин Л. С. 1965. Обыкновенные дифференциальные уравнения, Изд. 2-е. М., «Наука».
Саясов Ю. С., Васильева А. Б. 1955. Журн. физ. химии **29**, 802.
Тихонов А. Н. 1950. Матем. сборник, **27**, 147.
Эмануэль Н. М., Кнорре Д. Г. 1969. Курс химической кинетики. Изд. 2-е. М., «Высшая школа».

ГЛАВА ВТОРАЯ

Беллман Р. 1969. Введение в теорию матриц. М., «Наука».
Гантмахер Ф. Р. 1967. Теория матриц. М., «Наука».
Жаботинский А. М., Корзухин М. Д. 1967. КПБХС, I, стр. 223.
Корзухин М. Д. 1967. КПБХС, I, стр. 231, 242.
Корзухин М. Д. 1969. Дисс. канд. М.
Degn H., Higgins J. 1968. J. Phys. Chem., 72, 2692.
Glansdorff P., Prigogine I. 1971. Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations. N. Y., Wiley Intersci.
Hearon J. Z. 1953. Bull. Math. Biophys., **15**, 121.
Hearon J. Z. 1963. Ann. N. Y., Acad. Sci., **108**, 36.
Jost W. 1947. Z. Naturforsch., **20**, 159.
Lefever R., Nicolis G., Prigogine I. 1967. J. Chem. Phys., **47**, 1045.
Rapoport A. 1952. Bull. Math. Biophys., **14**, 171.
Sel'kov E. E. 1968. Europ. J. Biochem., **4**, 79.
Shaw D. H., Pritchard H. O. 1968. J. Chem. Phys., 72, 1403, 2693,
Shear D. 1967. J. Theor. Biol., **16**, **212**.
Wei J., Prater Ch. D. 1962. Advances Catal., **13**, 203.

ГЛАВА ТРЕТЬЯ

Апонин Ю. М., Сельков Е. Е. 1971. КПБХС, II, стр. 80.
Витт А. А., Шемякин Ф. М., 1935а. Журн. общ. химии, **5**, 814.
Витт А. А., Шемякин Ф. М. 1935б. Журн. физ. химии, **6**, 612.
Жаботинский А. М., Корзухин М. Д. 1967. КПБХС, I, стр. 223.
Корзухин М. Д., Жаботинский А. М. 1965. Сб. «Молекулярная биофизика». М., «Наука», стр. 52.
Корзухин М. Д., Феофанова Т. В. 1971. КПБХС, II, стр. 241.
Моно Ж., Жакоб Ф. 1964. Сб. «Регуляторные механизмы клетки». М., «Мир», стр. 477.
Назаренко В. Г., Сельков Е. Е. 1971. КПБХС, II, стр. 145.
Самойленко В. А., Сельков Е. Е. 1972. Биофизика, 17, 862.
Сельков Е. Е. 1965. В кн. «Бионика». М., «Наука», стр. 173.
Сельков Е. Е. 1967. КПБХС, I, стр. 81.
Сельков Е. Е. 1967. КПБХС, I, стр. 93.
Степанова Н. В., Чернавский Д. С. 1972. Труды IV Межд. биофиз. конгресса, абс. EXVII в 2/9.
Чернавский Д. С., Григоров Л. Н., Полякова М. С. 1967. КПБХС, I, стр. 138.
Bak T. A. 1963. Contributions to the Theory of Chemical Kinetics. N. Y.
Christiansen J. A. 1961. Advances Enzymol., **23**, 83.
Edelstein B. B. 1970. J. Theoret. Biol., **29**, 57.
Goodwin B. C. 1963. Temporal Organization in Cells. A dynamic Theory of Cellular Control Processes. London, N. Y., Acad. Press.
Goodwin B. C. 1966. Nature, **209**, 479.
Higgins J. 1967. Industr. Engng Chem., **59**, 18.
Hirniak J. 1910. J. phys. Chem., **75**, 675.
Karfunkel H. R., Seelig F. F. 1972. J. Theoret. Biol., **36**, **237**.
Lefever R. 1968. J. Chem. Phys., **49**, 4977.
Lindblad P., Degn A. 1967. Acta chem. scand., **21**, **791**.
Lotka A. J. 1910. J. Phys. Chem., **14**, 271.
Lotka A. J. 1920. J. Amer. Chem. Soc. **27**, 1595.
McKay D., Morales M. 1967. Biophys, J., **7**, 621.
Moore M. J. 1949. Trans. Faraday Soc., **45**, 1098.
Sel'kov E. E. 1968. Europ. J. Biochem. **4**, 79.
Sel'kov E. E., Sozinov L. A. 1970. In

«Life Sciences and Space Research», v. 8, F. G. Favorite and W. Vishniac (Eds). Amsterdam, North Holland Publ.
Spangler R. A., *Snell F. M.* 1961. Nature, **191**, 457.
Utz W. R., *Waltman P. E.* 1963. Bull. Math. Biophys., **25**, 75.
Volterra V. 1931. Leçons sur la theorie mathematique de la lutte pour la vie, Paris.
Walter C. 1972. IV Internat. Biophys. Congr. Moscou, Abstr., EXVII a1/7.
Walter C. 1972. Kinetic and Thermodynamic Aspects of Biological and Biochemical Control Mechanisms, Ch. 11. Biological Control, E. Kun. S. Grisola (Eds.) J. Wiley. N.—Y.
Weiss P., *Kavanau I. L.* 1957. J. Gen. Physiol., **41**, 1.

ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ

Белоусов Б. П. 1959. Сб. рефератов по радиационной медицине за 1958 г. М., Медгиз, стр. 145.
Бемфорд К., *Барб У.*, *Дженкинс А.*, *Оньон П.* 1961. Кинетика радикальной полимеризации виниловых соединений. М., ИЛ.
Вавилин В. А. 1969. Канд. дисс. М.
Вавилин В. А., *Гулак П. В.*, *Жаботинский А. М.*, *Заикин А. Н.* 1969. Известия АН СССР, серия хим., № 11, 2618.
Вавилин В. А., *Жаботинский А. М.* 1969а. Кинетика и катализ, **10**, 83.
Вавилин В. А., *Жаботинский А. М.* 1969б. Кинетика и катализ, **10**, 657.
Вавилин В. А., *Жаботинский А. М.*, *Крупянко В. М.* 1967. КПБХС, I, М., «Наука», стр. 199.
Вавилин В. А., *Жаботинский А. М.*, *Заикин А. Н.* 1968. Журн. физ. химии, **42**, 3091.
Вавилин В. А., *Жаботинский А. М.*, *Заикин А. Н.* 1971. В кн. «Математические модели биологических систем» под ред. Г. М. Франка. М., «Наука», стр. 25.
Вавилин В. А., *Жаботинский*, *А. М.*, *Ягужинский Л. С.* 1967. КПБХС, I. М., «Наука», стр. 181.
Жаботинский А. М. 1964а. Докл. АН СССР, **157**, 392.
Жаботинский А. М. 1964б. Биофизика, **9**, 306.
Жаботинский А. М. 1970. Докт. дисс. Пущино.
Жаботинский А. М., *Заикин А. Н.* 1971. КПБХС, II, стр. 273.
Жаботинский А. М., *Заикин А. Н.*, *Корзухин М. Д.*, *Крейцер Г. П.* 1971а. Кинетика и катализ, **12**, 584.
Жаботинский А. М., *Заикин А. Н.*, *Корзухин М. Д.*, *Крейцер Г. П.* 1971б. КПБХС, II, стр. 269.
Лайтинен Г. А. 1966. Химический анализ. М., «Химия».
Уотерс У. 1966. Механизм окисления органических соединений. М., «Мир».

Bornmann L., *Busse H.*, *Hess B.* 1972 (препринт).
Busse H. G. 1971. Nature. Phys. Sci., **233**, 137.
Degn H. 1967. Nature, **213**, 589.
Degn H. 1972. J. Chem. Educ., **49**, 302.
Edwards J. O. 1952. Chem. Rev., **50**, 455.
Field R. J. 1972. J. Chem. Educ., **49**, 308.
Field R. J., *Koeroes E.*, *Noyes R. M.* 1971. Oscillations in Chemical Systems I. The mechanism of Temporal Oscillations (препринт).
Field R. J., *Koeroes E.*, *Noyes R. M.* 1972. J. Amer. Chem. Soc., **94**, 8649.
Franck U., *Geiseler W.* 1971. Naturwissenschaften, **58**, 52.
Fruehbeis M., *Roeder A.* 1971. Angew. Chem., **83**, 208.
Hinshelwood C. 1947. J. Chem. Soc., 698.
Kasperek G. J., *Bruice T. C.* 1971. Inorg. Chem., **10**, 382.
Lefelhocz J. Z. 1972. J. Chem. Educ., **49**, 312.
Muus J. 1935. J. Phys. Chem., **39**, 343.
Noyes R. M., *Field R. J.*, *Koeroes E.* 1972. J. Amer. Chem. Soc., **94**, 1394.
Rössler O. E., *Hoffmann D.* 1972. 8th FEBS Meeting, **25**, 91.
Scrabal A., *Schreiner H.* 1935. Monatsch. **65**, 213.
Sengupta K. K., *Aditja S.* 1963. Z. phys. Chem., **38**, 25.
Sigalla J. 1958. J. chim. phys., **55**, 758.
Taube M. 1956. Rec. Chem. Progr., **17**, 329.

Yadav R. I. Bhagwat N. V. 1964. J. Indian Chem. Soc., **41**, 389.
Young H. A. 1950. J. Amer. Chem. Soc., **72**, 3310.

ГЛАВА ПЯТАЯ

Дынник В. В., Сельков Е. Е., Семашко Л. Р. 1972. Труды IV Межд. биофиз. конгресса, абс. EXVII a2/6.
Малер Г., Кордес Ю. 1970. Основы биологической химии. М., «Мир».
Сельков Е. Е. 1968. Молек. биол., **2**, 252.
Сельков Е. Е. 1971. В кн. «Математические модели биологических систем». М., «Наука», стр. 5.
Сельков Е. Е. 1972. Канд. дисс. Пущино.
Betz A., Sel'kov E. E. 1969. FEBS Letters, **3**, 5.
Chance B., Hess B., Betz A. 1964. Biochem. and Biophys. Res. Communs, **16**, 182.
Chance B., Pye K., Higgins J. 1967. IEEE Spectrum, **4**, 79.
Duysens L. N. M., Amesz J. 1957. Biochim. et biophys. acta, **24**, 19.
Frenkel R. 1965. Biochem. and Biophys. Res. Communs, **21**, 497.
Ghosh A., Chance B. 1964. Biochem. and Biophys. Res. Comms, **16**, 174.
Hess B., Boiteux A., Krüger J. 1969. Advances Enzym. Regul., **7**, 149.
Higgins J. 1964. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **51**, 989.
Higgins J. 1967. Industr. Engng Chem., **59**, 19.
Klitzing L. von. 1970. Arch. Microbiol., **72**, 106.
Pye K. 1966. Studia Biophys., **1**, 75.
Pye K. 1969. Canad. J. Bot. **47**, 271.
Pye K., Chance B. 1966. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **55**, 888.
Sel'kov E. E. 1968. Europ. J. Biochem., **4**, 79.
Sel'kov E. E. 1972a. Studia Biophys., **33**, 167.
Sel'kov E. E. 1972б. 8th FEBS Meeting, **25**, 145.

ГЛАВА ШЕСТАЯ

Ермишкин Л. Н. 1973. Биофизика клетки. Под ред. Г. М. Франка, т. 3.
Катц Б. 1968. Нерв, мышца и синапс. М., «Мир».
Кокоз Ю. М., Кринский В. И. 1973. Биофизика, **18**, 506, 878, 1067.
Ходжкин А. 1965. Нервный импульс. М., «Мир».
Bean R. C. 1972. J. Membrane Biol., **7**, 15.
Bean R. C., Shepherd W. C., Chan H., Eichner J. T. 1969. J. Gen. Physiol., **53**, 741.
Bonhoeffer K. F. 1948. J. Gen. Physiol., **32**, 69.
Ehrenstein G., Lecar H., Nossal R. 1970. J. Gen. Physiol., **55**, 119.
FitzHugh R. 1961. Biophys. J., **1**, 445.
Frankenhauser B., Huxley A. F. 1964. J. Physiol., **171**, 302.
Goldman D. E. 1943. J. Gen. Physiol, **27**, 37.
Hodgkin A. L., Huxley A. F. 1952. J. Physiol., **117**, 500.
Hodgkin A. L., Katz B. 1949. J. Physiol., **108**, 37.
Keynes R. D., Ritchie J., Rojas L. 1971. J. Physiol., **213**, 235.
Mueller P., Rudin D. O. 1968. J. Theoret. Biol., **18**, 222.
Noble D. 1962. J. Physiol., **160**, 317.
Noble D. 1966. Physiol. Rev., **46**, 1.
Roy G. 1971. J. Membrane Biol., **6**, 329.
Tredgold R. H. 1972. Biochim. et biophys. acta, **274**, 563.
Tsein R. W., Noble D. 1969. J. Membrane Biol., **1**, 248.

ГЛАВА СЕДЬМАЯ

Балаховский И. С. 1965. Биофизика, **10**, 1063.
Вавилин В. А. 1971. Кинетика и катализ, **12**, 1045.
Гельфанд И. М., Цетлин М. Л. 1960. Докл. АН СССР, **131**, 1242.
Жаботинский А. М. 1967. КПБХС, I, стр. 252.
Жаботинский А. М., Заикин А. Н. 1971. КПБХС, II, стр. 279, 288.
Колмогоров А. Н., Петровский И. Г., Пискунов Н. С. 1937. Бюлл. МГУ, Матем. и мех., **I** (6), 1.
Кринский В. И. 1966. Биофизика, **11**, 676.
Кринский В. И. 1968. Проблемы кибернетики, **20**, 59.
Кринский В. И. 1971. КПБХС, II, стр. 284.
Кринский В. И., Перцов А. М., Ре

Шетилов А. Н. 1972. Биофизика, **17**, 271.

Кринский В. И., Холопов А. В. 1967. Биофизика, **12**, 524.

Полякова М. С., 1971. КПБХС, II, стр. 292.

Романовский Ю. М., Сидорова Г. А., 1967. КПБХС, I, стр. 258.

Романовский Ю. М., Чернавский Д. С. 1971. КПБХС, II, стр. 296.

Сребницкий В. 1911. Журн. Русск. физ. хим. об-ва. Ч. физ., **43**, 148.

Шербунов А. М. 1972. Биофизика, **17**, 103.

Шербунов А. М., Кринский В. И., Перцов А. М. 1972. Сб. «Модели структурно-функциональной организации биологических систем». Москва — Дубна, стр. 95.

Эпик П. А. 1957. Известия Киевск. политехн. ин-та, серия Химия, **20**, 100.

Beck T., Varadi Z. B. 1971. Magyar kem. folyoirat, **77**, 167.

Beck M. T., Varadi Z. B. 1972. Nature, Phys. Sci., **235**, 15.

Busse H. G. 1969. J. Phys. Chem., **73**, 750.

Field R. J., Noyes R. M. 1972. Nature, **237**, 390.

Gerisch G. 1971. Naturwissenschaften, **58**, 430.

Glass L., Kauffman S. A. 1972. J. Theoret. Biol., **34**, 219.

Goodwin B. C. 1970. Studium Generale, **23**, 273.

Goodwin B. C., Cohen M. A. 1969. J. Theoret. Biol., **25**, 49.

Herschkowitz-Kaufman M. 1970. C. r. Acad. sci. Paris, **270C**, 1049.

Jost W. 1944. Z. phys. Chem., **193**, 332.

Luther R. 1906. Z. Electrochem., **12**, 596.

Prigogine I., Lefever R. 1968. J. Chem. Phys., **48**, 1695.

Prigogine I., Lefever R., Goldbeter A., Herschkowitz-Kaufman M. 1969. Nature, **223**, 913.

Prigogine I., Nicolis G. 1967. J. Chem. Phys., **46**, 3542.

Prigogine I., Nicolis G. 1971. Quart. Rev. Biophys., **4**, 107.

Rastogi R. P., Yadava K. D. S. 1972. Nature, Phys. Sci., **240**, 19.

Turing A. M. 1952. Philos. Trans. Roy. Soc. London, B **237**, 37.

Wiener N., Rosenblueth A. 1946. Arch. Inst. Cardiol. Mexico, **16**, 205.

Winfree A. T. 1972. Science, **175**, 634

Winfree A. T. 1973 (препринт).

Winfree A. T. 1973. Science, **181**, 937.

Zaikin A. N., Zhabotinsky A. M. 1970. Nature, **225**, 535.

Zhabotinsky A. M., Zaikin A. N. 1973. J. Theoret. Biol., **40**, 45.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Анатолий Маркович Жаботинский

Концентрационные колебания

Утверждено к печати
Институтом биологической физики
Академии наук СССР

Редактор **Ю. Н. Козлов**
Редактор издательства **Л. К. Соколова**
Художник **А. А. Кущенко**
Художественный редактор **Т. П. Поленова**
Технический редактор **Е. Н. Евтянова**

Сдано в набор 25/I 1974 г.
Подписано к печати 13/V 1974 г. Формат 60×90$^{1}/_{16}$.
Бумага типографская № 1. Усл. печ. л. 11,25.
Уч.-изд. л. 10,8 Тираж 1900. Т-06964
Тип. зак. 105. Цена 76 к.

Издательство «Наука»
103717 ГСП, Москва, К-62, Подсосенский пер., 21

2-я типография издательства «Наука»
121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 10

ОПЕЧАТКИ

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
32	20 св.	$f_i(x, a)$	$f_i(x, \alpha)$
79	14 сн.	v_{i+1}	v_{i-1}
80	11 св.	тРНК	мРНК
80	9 сн.	тРНК	мРНК
152	3 сн.	рефракторного	рефрактерного
154	4 сн.	T_0	(T_0)